

UniversitätsSpital Zürich, Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Direktor/in: Prof. Dr. med. Edouard Battegay

---

Betreuung der Masterarbeit: Dr. med. Albina Nowak  
Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Edouard Battegay

**Diastolische Dysfunktion bei Morbus Fabry Patienten:  
Verlauf der Kardiomyopathie unter Enzyersatztherapie**

**MASTERARBEIT**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Master of Medicine (M Med)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von  
Simone Müller (12-712-923)

2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Liste der verwendeten Abkürzungen .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Morbus Fabry .....</b>	<b>6</b>
4.1. Definition .....	6
4.2. Epidemiologie .....	6
4.3. Ätiopathogenese .....	6
4.4. Klinik .....	7
4.5. Kardiomyopathie .....	7
4.6. Diagnostik .....	8
4.7. Therapie .....	8
<b>5. Material und Methoden .....</b>	<b>10</b>
5.1. Patienten & Setting .....	10
5.2. Ethik .....	10
5.3. Echokardiographie .....	10
5.4. Herz-Magnetresonanztomographie (CMR) .....	11
5.5. Primäre und sekundäre Endpunkte .....	11
5.6. Statistik .....	11
<b>6. Resultate .....</b>	<b>12</b>
6.1. Patientencharakteristika bei Therapiebeginn .....	12
6.1.1. Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion .....	14
6.1.2. Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion .....	15
6.2. Primärer Endpunkt - Verlauf des Linksventrikulären Massenindex .....	15
6.3. Sekundäre Endpunkte .....	19
6.3.1. Enddiastolischer Durchmesser .....	21
6.3.2. Enddiastolisches Volumen .....	23
6.3.3. Fibrose .....	25
<b>7. Diskussion.....</b>	<b>26</b>
7.1. Wichtigste Resultate .....	26
7.2. Bedeutung der Studie/Implikationen .....	28
7.3. Stärken und Limitationen der Studie .....	29
7.4. Unbeantwortete Fragen .....	29
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>30</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>35</b>
<b>10. Erklärung .....</b>	<b>36</b>
<b>11. Anhang .....</b>	<b>37</b>
11.1. Ethikantrag .....	37

## 1. Zusammenfassung

**Einleitung, Fragestellung:** Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, bei der eine Mutation im alpha-Galaktosidase A Gen (GLA) vorliegt, was zu einem Mangel des Enzyms führt. Als Folge kommt es zu einer Akkumulation von Globotriaosylceramid in allen Organen mit Lysosomen, unter anderem auch im Herzen. Seit 2001 ist in Europa eine spezifische Enzymersatztherapie (ERT) zugelassen. In dieser Arbeit wird der Langzeiteffekt dieser Enzymersatztherapie auf die Kardiomyopathie bei Morbus Fabry Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn untersucht.

**Methoden:** Der Effekt der ERT auf die Kardiomyopathie in Abhängigkeit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn wurde in einer retrospektiven, unizentrischen Kohortenstudie analysiert. Eingeschlossen wurden alle 26 Männer und 18 Frauen, die Ende 2016 am Universitätsspital Zürich mit einer ERT behandelt worden sind. Die Patienten wurden in 4 Gruppen aufgeteilt: Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion, sowie Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn. Der Verlauf der Kardiomyopathie wurde anhand der, in der Jahresuntersuchung erhobenen, echokardiographischen Parameter analysiert: Linksventrikulärer Massenindex (LVMI), enddiastolischer Durchmesser (EDD) und enddiastolisches Volumen (EDV) des linken Ventrikels. Zudem wurde, falls eine Herz-Magnetresonanztomographie (CMR) vorhanden war, dieses auf Late-enhancement als Marker für das Vorhandensein von Fibrose überprüft.

**Resultate:** Bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn kam es während den 13-15 Jahren unter ERT im Median zu einer Zunahme des LVMI von 156 [126-206] g/m<sup>2</sup> auf 167 [117-217] g/m<sup>2</sup>. Bei allen anderen Patienten nahm der LVMI ab: Männern ohne diastolische Dysfunktion 115 [97-138] g/m<sup>2</sup> vs. 99 [77-159] g/m<sup>2</sup>, Frauen mit diastolischer Dysfunktion 156 [103-209] g/m<sup>2</sup> vs. 115 [115-115] g/m<sup>2</sup>, Frauen ohne diastolische Dysfunktion 75 [57-106] g/m<sup>2</sup> vs. 54 (50-58) g/m<sup>2</sup>. Der enddiastolische Durchmesser nahm bei den Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion zu, bei denen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn blieb er konstant. Ausser bei den Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn nahm das EDV bei allen Patienten zu. In den vorhandenen CMR konnte man bei allen Patienten, ausser bei den Frauen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn, häufiger eine Fibrose nachweisen, als keine.

**Schlussfolgerungen:** Eine Langzeit-Enzymersatztherapie kann die Progression der Kardiomyopathie nicht verhindern. Bei den Patienten ohne diastolische Dysfunktion zeigte sich aber gegenüber denjenigen mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn ein günstigerer Verlauf, so dass die ERT vor Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion initiiert werden sollte.

## 2. Liste der verwendeten Abkürzungen

4MU-alpha-Gala	4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside
A	Spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit – transmitral
A'	Spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit – Mitralanulus
alpha-Gal A	Alpha-Galaktosidase A
CMR	Herz Magnetresonanztomographie (Cardiac magnetic resonance imaging)
DD	Diastolische Dysfunktion
DT	Dezelerationszeit
E	Frühdiaastolischen Einstromgeschwindigkeit – transmitral
E'	Frühdiaastolischen Einstromgeschwindigkeit – Mitralanulus
EDD	Enddiastolischer (Ventrikel)Durchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen
ERT	Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
Gb3	Globotriaosylceramid
GLA	Alpha-Galaktosidase A Gen
IVST	Interventrikuläre Septumdicke
KOF	Körperoberfläche
LAD	Durchmesser des linken Vorhofs
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
PW-Doppler	Gepulster Doppler
PWT	Posteriore Wanddicke
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
USZ	Universitätsspital Zürich

### **3. Einleitung**

Die diastolische Dysfunktion gehört zu der frühesten Manifestation der Fabry Kardiomyopathie (1). Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, bei der eine Mutation im alpha-Galaktosidase A Gen (GLA) vorliegt (2). Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Globotriaosylceramid in allen Zellen, die Lysosomen enthalten (2). Dies führt zu einer Dysfunktion der betroffenen Organe (2).

Die Herzbeteiligung ist sehr häufig und heute die häufigste Todesursache bei Morbus Fabry Patienten (3). Es liegt in der Regel eine linksventrikuläre Hypertrophie mit erhaltener systolischer Funktion vor (4-6). Bis jetzt gibt es keine Arbeiten, die den Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf den Verlauf der Fabry-Kardiomyopathie näher betrachtet haben.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Entwicklung der Fabry-Kardiomyopathie unter Enzyersatztherapie (ERT), abhängig von einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn, zu untersuchen.

## 4. Morbus Fabry

### 4.1. Definition

Morbus Fabry (Synonym: Fabry Disease, Anderson Fabry Disease) ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, bei der eine Mutation im alpha-Galaktosidase A Gen (GLA) vorliegt, was zu einem Mangel des Enzyms führt (2).

### 4.2. Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt in der männlichen Bevölkerung 1:40'000 (7). Vermutlich ist die eigentliche Inzidenz aufgrund unterdiagnostizierter Fälle höher (7, 8). Die Krankheit kommt panethnisch vor (7).

### 4.3. Ätiopathogenese

Morbus Fabry wird durch eine Mutation im alpha-Galaktosidase A Gen (GLA), das sich auf dem Chromosom Xq22.1 befindet, verursacht (2, 9). Es sind über 700 Mutationen bekannt (10). Die Frauen sind heterozygot und die Männer hemizygot (2).

Die Mutation führt zu einer verminderten oder fehlenden Aktivität der Hydrolase alpha-Galaktosidase A (alpha-Gal A) (2). Durch die mangelnde Enzymaktivität kommt es zu einer Störung des Glycosphingolipidmetabolismus (2). Dies führt zu einer lysosomalen Akkumulation von Globotriaosylceramid (Gb3) und ähnlichen Glycosphingolipiden (2). Es findet vor allem eine Gb3-Akkumulation statt, die bereits in utero beginnt und lebenslang andauert (7, 11). Betroffen sind alle Zellen, in denen es Lysosomen gibt, so auch glatte Muskelzellen und Endothelzellen (7).

Folgende Faktoren sind unter anderem an der Pathophysiologie beteiligt, wobei noch nicht vollständig geklärt ist, welcher genaue Mechanismus von der Gb3-Akkumulation zur Organdysfunktion führt (12). Bei der Gb3-Akkumulation besteht eine Prädisposition für Endothelzellen und glatte Muskelzellen (13). In vitro konnte an Gefäßendothelzellen gezeigt werden, dass eine Gb3-Akkumulation zu einer vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und dadurch zu einem höheren oxidativen Stress führt (14). Zudem kommt es durch die Gb3-Ablagerungen zu einer vermehrten Expression von Adhärenzmolekülen an Gefäßendothelien (14). Diese Mechanismen könnten für die Gefäßbeteiligung beim Morbus Fabry verantwortlich sein (14). Des Weiteren konnte bei Morbus Fabry Patienten, ein vor allem durch die vermehrte Cytokinproduktion durch Monozyten und dendritischen Zellen induzierter, pro-inflammatorischer Zustand nachgewiesen werden (12). Dieser Entzündungszustand kann ebenfalls zu einer Schädigung der Organe führen (12). Einen zusätzlichen Einfluss auf die Organschädigung hat die erhöhte Plasmakonzentration von Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3), einem Metaboliten von Gb3 (15). Einerseits führt dieser Metabolit zu einer Inhibition der alpha-Galaktosidase A und dadurch zu einer weiteren Akkumulation von Gb3, andererseits führt Lyso-Gb3 zur Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen (15). In einer Studie von Brachk et. al. wiesen die Männer mit Morbus Fabry zudem eine signifikant höhere Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Konzentration im Blut auf (16). Es konnte gezeigt werden, dass dieser wachstumsfördernde Faktor einen Einfluss auf den kardiovaskulären Umbauprozess hat. So konnte eine Korrelation zwischen der S1P-Konzentration und einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) nachgewiesen werden und ferner besteht eine Korrelation zwischen der S1P-Konzentration und der Intima-media-Dicke der Arteria carotis communis (16).

#### **4.4. Klinik**

Morbus Fabry ist eine Systemerkrankung (2). Am häufigsten ist ein Befall der Haut, der Augen, des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems, der Nieren und des Herzens (2). Erste Symptome treten bei Männern im Median mit 9, bei Frauen mit 13 Jahren auf (17). Typische Zeichen des Morbus Fabry in der Kindheit und der Adoleszenz sind Angiokeratome, Hypohidrose, Cornea verticillata, sowie Diarrhoe und Akroparästhesien mit Schmerzkrisen (3, 17-19). Auch eine Proteinurie kann bereits früh auftreten (19). Im späteren Verlauf der Krankheit kommt es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie zu einer Beteiligung des Gehirns und des Herzens (19). Die Herzinsuffizienz ist heute die häufigste Todesursache, gefolgt von der Niereninsuffizienz (3).

Die Frauen mit Morbus Fabry sind Konduktorinnen (7). Sie können aber, trotz des X-chromosomalen Erbgangs, Symptome entwickeln (20, 21). Es kann zur Manifestationen jeglicher Morbus Fabry Symptome kommen (20, 21). Der Symptombeginn ist in der Regel später als bei den Männern (21). Grund für die klinische Heterogenität ist die zufällige Inaktivierung des maternalen oder paternalen X-Chromosoms im Gewebe (22, 23).

Neben dem klassischen Typ gibt es auch noch eine kardiale und eine renale Variante des Morbus Fabry (24-26). Diese Varianten werden auch als atypische oder nicht klassische Typen bezeichnet. Beim kardialen Subtyp besteht meist eine linksventrikuläre Hypertrophie ohne weitere typische Morbus Fabry Symptome (26, 27). Dabei weist die alpha-Galaktosidase A noch eine Restaktivität auf (28). Dieser atypische Variante manifestiert sich erst im mittleren Alter (5, 28).

#### **4.5. Kardiomyopathie**

Die Kardiomyopathie ist eine häufige Manifestation des Morbus Fabry (7). Die ersten kardialen Symptome treten bei unbehandelten Männern im Schnitt mit 32 und bei Frauen mit 40 Jahren auf (29). Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist die häufigste kardiale Manifestation (29). Die Prävalenz nimmt im Alter zu (29). Über 50% der männlichen und über 30% der weiblichen, unbehandelten Morbus Fabry Patienten leiden darunter (29). Der Herzbefall trägt zu der erhöhten Morbidität und Mortalität, sowie der verkürzten Lebenszeit der Morbus Fabry Patienten bei (29). Die Herzinsuffizienz ist heute mit 34% bei den Männern und 57% bei den Frauen die häufigste Todesursache (3).

Verschiedene Faktoren sind an der Pathogenese der Kardiomyopathie beteiligt. Einerseits kommt es zu einer Globotriaosylceramid-(Gb3)-Akkumulation in den Kardiomyozyten, sowie im Endothel der Koronargefässe und der Herzklappen (30). Das Gb3 lagert sich als lamelläre Körperchen oder Zebra Körperchen ab (25, 31). Die eigentlichen Gb3-Ablagerungen machen aber nur gerade 1-3% der Herzmasse aus (26). Es konnte aber gezeigt werden, dass der linksventrikuläre Massenindex (LVMi) umgekehrt proportional zu der alpha-Galaktosidase A-Aktivität ist (32). Das heisst, je tiefer die alpha-Galaktosidase A-Aktivität ist, desto höher ist der LVMi und desto mehr Gb3 lagert sich ab (32). Dadurch gibt es auch eine Korrelation zwischen Gb3-Akkumulation und dem Ausmass der Pathogenese gibt (32). Neben der Gb3-Akkumulation spielen aber auch weitere Faktoren eine Rolle beim Pathomechanismus (33). So konnte zum Beispiel eine Korrelation zwischen einer LVH und der Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Konzentration gezeigt werden (siehe: Ätiopathogenese) (15).

Morphologisch manifestiert sich die Kardiomyopathie als Hypertrophie und Vakuolisierung der Kardiomyozyten (30). Zudem weisen die meisten Patienten mit einer Hypertrophie einen prominenten Papillarmuskeln auf (6). Das Endstadium der Kardiomyopathie ist durch eine Hypertrophie, eine Fibrose und eine regionale, linksventrikuläre Funktionsstörung gekennzeichnet (34). Das Late Enhancement, als Marker der Fibrose, ist zu Beginn auf die mittlere Schicht am unteren Teil der posterolateralen Wand beschränkt (34, 35). Grund für diese Lokalisation ist wahrscheinlich die höhere Arbeitslast in diesem Bereich (34, 36). Im Verlaufe

der Erkrankung breitet sich die Fibrose aber transmural aus (33, 34). Die Fibrosierung führt zu Wandbewegungsstörungen und hat zudem einen negativen Einfluss auf die Prognose (6, 34, 35). Klinisch manifestiert sich die Kardiomyopathie am häufigsten als linksventrikuläre Hypertrophie, gefolgt von Reizleitungsstörungen, Arrhythmien und Klappenerkrankungen (29). Dies führt zu kardialen Symptomen, wie Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen und Synkopen (29).

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist die häufigste Herzmanifestation (29). Es liegt in der Regel eine konzentrische LVH ohne Ausflussobstruktion vor (4-6). Die LVH weist beim Morbus Fabry eine normale systolische Funktion auf (4). Regional kann die linksventrikuläre Herzfunktion aber eingeschränkt sein (34). Die longitudinale Kontraktion ist dabei zuerst beeinträchtigt (34). Im Gegensatz zu einer systolischen Dysfunktion ist eine milde oder moderate diastolische Dysfunktion (DD) relativ häufig (29). Eine schwere DD ist aber wiederum selten (4). Die Schwere der DD lässt sich in drei Gruppen einteilen: Grad I: Relaxationsstörung, Grad II: Pseudonormale Füllung, Grad III: Restriktion (37). Die Relaxationsstörung ist definiert als ein E/A-Wert von  $< 1$  (37). Die gestörte Relaxation führt zu einer reduzierten frühdiastolischen (E) und einer erhöhten spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit (A) (37). Aufgrund des erhöhten atrialen Drucks kommt es im weiteren Verlauf zu einer Pseudonormalisierung mit E/A-Werten von  $> 1$  (37). Die Dezelerationszeit (DT) ist verkürzt und die mehr oder weniger Vorlast-unabhängigen frühdiastolischen (E') und spätdiastolischen (A') Mitralklappengeschwindigkeiten nehmen auch ab (37). Die Phase der Restriktion ist gekennzeichnet durch ein E/A-Wert  $> 2$  und einer noch kürzeren Dezelerationszeit (37).

Neben der LVH kommen Arrhythmien ebenfalls häufig bei Morbus Fabry Patienten vor (29). Zudem kommen sie auch gehäuft zusammen mit einer LVH vor (29). Arrhythmien sind assoziiert mit einer signifikant höheren Morbidität (38). Wobei atriale Arrhythmien häufiger sind, als ventrikuläre Arrhythmien (38). So ist Vorhofflimmern bei Morbus Fabry Patienten bis zu 4-12mal häufiger, als in der Normalbevölkerung (38).

Es können auch Klappenveränderungen auftreten (6). Am häufigsten ist eine leichte Aorten-, Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz, die aber kaum klinisch relevant ist (6).

#### **4.6. Diagnostik**

Die Indikation zur Abklärung eines Morbus Fabry ergibt sich aus den charakteristischen Symptomen und/oder einer positiven Familienanamnese (39). Neumutationen sind selten (39). Die Diagnose Morbus Fabry wird mittels Messung der alpha-Galaktosidase A Aktivität oder eines genetischen Tests gestellt (18).

Der Goldstandard für die Männer ist die Messung der alpha-Galaktosidase A Aktivität in den Leukozyten mittels dem Substrat 4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (4MU-alpha-Gala) und dem alpha-Galaktosidase B-Inhibitor N-acetylgalactosamin (40-42). Das pro Fluoreszenz Molekül 4MU-alpha-Gala ist ein Substrat der alpha-Gal A und fluoresziert nach Katalyse durch diese blau (43). Männer, die von der klassischen Morbus Fabry Variante betroffen sind, haben (fast) keine alpha-Gal A Aktivität (41). Bei Atypischen Varianten kann die alpha-Gal A Aktivität über 5% liegen. Dann ist die Enzymaktivität nicht diagnostisch. In diesem Fall muss zusätzlich noch eine genetische Testung durchgeführt werden (7, 25, 44, 45).

Der Goldstandard bei den Frauen ist die genetische Testung (18). Die Bestimmung der alpha-Galaktosidase A Aktivität ist bei den Frauen nicht diagnostisch, da sie sowohl eine Restaktivität, als auch eine ganz normale alpha-Gal A Aktivität haben können (18, 46).

#### **4.7. Therapie**

Seit 2001 ist in Europa eine spezifische Enzyersatztherapie (ERT) zugelassen, wobei die alpha-Galaktosidase A ersetzt wird (47, 48). Die beiden verfügbaren Substanzen sind Agalsidase alpha (Replagal) und Agalsidase beta (Fabrazyme), wobei kein wesentlicher Wirksamkeitsunterschied



bezüglich des Effekts auf die Herzhypertrophie besteht (47-49). Die jeweilige Substanz wird ein Leben lang alle zwei Wochen als Infusion verabreicht (47, 48). Zurzeit ist es die einzige zugelassene Therapie, die die Morbidität und Mortalität der Krankheit hinauszögern kann (47, 48, 50).

Die Therapieindikation wird laut des „European Fabry Working Group consensus document“ aufgrund des Fabry-Typs (klassisch oder nicht-klassisch) und des Geschlechts gestellt (51). Bei einem klassischen Typ sollen sowohl die Männer, als auch die Frauen beim Vorliegen von einer Herz-, Nieren- oder Gehirnmanifestation behandelt werden (51). Männer über 16 Jahre können auch bereits therapiert werden, wenn sie noch asymptomatisch sind (51). Beim nicht-klassischen (atypischen) Typ sollen die Männer ebenfalls behandelt werden, sobald Symptome vorliegen (51). Frauen mit atypischem Fabry können behandelt werden (51).

Die Enzymersatztherapie hat einen unterschiedlichen Effekt auf bereits vorhandene Ablagerungen. Mikrovaskuläre Gb3-Ablagerungen in Herz, Haut und Niere werden unter ERT entfernt (52). Es konnte gezeigt werden, dass auch bestehende Ablagerungen in den Kardiomyozyten unter Therapie reduziert werden können (53). Dieses Resultat war aber aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant (53).

Über die Hälfte der männlichen Patienten bilden unter der ERT vorübergehend oder andauernd Anti-Agalsidase Antikörper (54, 55). Am häufigsten geschieht dies bei männlichen Fabry Patienten, die keinerlei eigene Enzymaktivität aufweisen (56). Die Antikörper haben in vitro einen neutralisierenden Effekt (57). Ihr Einfluss auf den in vivo Therapieeffekt ist zurzeit noch unklar (58).

Eine zusätzliche, unspezifische Therapie mit Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor Blocker neben der ERT ist vor allem für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium vorteilhaft, da ACE-Hemmer zu einer Reduktion der linksventrikulären Masse führen können (59).

## 5. Material und Methoden

### 5.1. Patienten & Setting

Diese retrospektive, unizentrische Kohortenstudie wurde am Universitätsspital Zürich (USZ) durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle am Universitätsspital Zürich betreuten Patienten mit Morbus Fabry, die Ende 2016 mit einer Enzyersatztherapie behandelt wurden. Die Diagnose Morbus Fabry wurde bei allen Patienten mittels genetischem Nachweis der Mutation gesichert. Die Indikation zum Beginn der ERT wurde am internen multidisziplinären Fabry Board des USZ gestellt. Danach erfolgte die intravenöse Behandlung nach den allgemeinen Richtlinien alle zwei Wochen entweder mit 0.2mg/kg Körpergewicht Agalsidase alpha (Replagal) oder 1mg/kg Körpergewicht Agalsidase Beta (Fabrazyme). Das Medikament wurde während dem Beobachtungszeitraum bei gewissen Patienten gewechselt werden. Die analysierten Daten wurden seit Zulassung der ERT 2001 während den Jahreskontrollen erhoben und für diese Studie bis Ende 2016 aus den Jahresberichten entnommen.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Einerseits wurde zwischen Männern und Frauen unterschieden, da die Krankheit X-chromosomal vererbt ist. Andererseits erfolgte eine weitere Einteilung danach, ob bei Therapiebeginn bereits eine diastolische Dysfunktion bestand oder nicht. Dies geschah um die Frage zu klären, ob das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn einen Einfluss auf den Verlauf der Kardiomyopathie unter Behandlung hat.

Der Beobachtungszeitraum wurde in 3-Jahres-Intervalle eingeteilt, wobei immer das letzte verfügbare Echo des Intervalls verwendet wurde.

### 5.2. Ethik

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Helsinki Deklaration durchgeführt. Es liegt zudem ein Ethikantrag der kantonalen Ethikkommission des Kantons Zürich vor (siehe Anhang). Alle Patienten haben ihre schriftliche Einwilligung zur Verwendung der Daten für die Studie gegeben.

### 5.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie erfolgte jeweils im Rahmen der allgemeinen Jahresuntersuchung. Für die Studie wurde als Ausgangswert das letzte Echokardiogramm vor Initialisierung der ERT analysiert. Falls dieses nicht vorhanden war, wurde das erste Echo bis zu drei Monate nach Beginn der Therapie verwendet. Lag kein Echo zu Therapiebeginn oder bis 3 Monate nach Therapiebeginn vor, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Im Verlauf wurde innerhalb der 3-Jahres-Intervalle immer das letzte verfügbare Echo des Intervalls verwendet.

Zur Einteilung der diastolischen Dysfunktion wurden folgende Parameter erhoben. Im gepulsten Doppler (PW-Doppler) wurde die früh- (E) und spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit (A), sowie die Dezelerationszeit (DT) gemessen. Die frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit am Mitralanulus (E') wurde mittels Gewebe-Doppler ermittelt. Anhand dieser Werte wurde die diastolische Dysfunktion gemäss den ASE (American Society of Echocardiography) Guidelines eingeteilt in: Normal, Relaxationsstörung (Grad I), Pseudonormalisierung (Grad II) und Restriktion (Grad III) (60).

Zur Bestimmung des linksventrikulären Massenindex (LVMI) wurde der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (EDD), die interventrikuläre Septumdicke (IVST), sowie die posteriore Wanddicke (PWT) im M-Mode gemessen. Mit Hilfe dieser Werte wurde der LVMI anhand der Devereux-Formel ( $LVM [g] = 0,8 \times (1,04 \times \{EDD + IVST + PWT\}^3 - (EDD)^3)$ ) + 0,6 g) indiziert auf die Körperoberfläche, berechnet (62). Ein LVMI von >115mg/m<sup>2</sup> bei den

Männern und ein LVMi > 95mg/m<sup>2</sup> bei den Frauen galt als eine linksventrikuläre Hypertrophie (63, 64). Das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels (EDV) wurde gemäss den ASE Guidelines anhand des apikalen Zwei- und Vierkammer-Blicks bestimmt (64). Zur Auswertung wurde das Programm Xcelera (Philips) verwendet.

#### **5.4. Herz-Magnetresonanztomographie (CMR)**

Bei einigen Patienten wurde im Verlaufe der Therapie neben einer Echokardiographie auch ein Herz-Magnetresonanztomographie (CMR) durchgeführt. Es wurde jeweils das letzte verfügbare CMR jedes Patienten auf das Vorhandensein von Fibrose überprüft. Ein Late-Enhancement galt dabei als Marker für das Vorhandensein von Fibrose.

#### **5.5. Primäre und sekundäre Endpunkte**

Als primärer Endpunkt wurde der Verlauf des linksventrikulären Massenindex (LVMi) unter der Enzyersatztherapie definiert. Dabei wurde dieser in Abhängigkeit davon, ob eine diastolische Dysfunktion zu Therapiebeginn vorlag oder nicht, analysiert. Als Surrogat-Marker für die diastolische Dysfunktion dienten die oben beschriebenen Werte (siehe 5.2 Echokardiographie). Als sekundäre Endpunkte wurde der Verlauf des enddiastolischen Durchmessers (EDD) und der Verlauf des enddiastolischen Volumens (EDV) des linken Ventrikels in der Echokardiographie, sowie das Vorhandensein von Fibrose in der Herz-Magnetresonanztomographie (CMR) analysiert. Zudem wurde der Einfluss folgender Ausgangsparameter auf den LVMi bei Therapiebeginn untersucht: Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, BSA und Grad der diastolischen Dysfunktion.

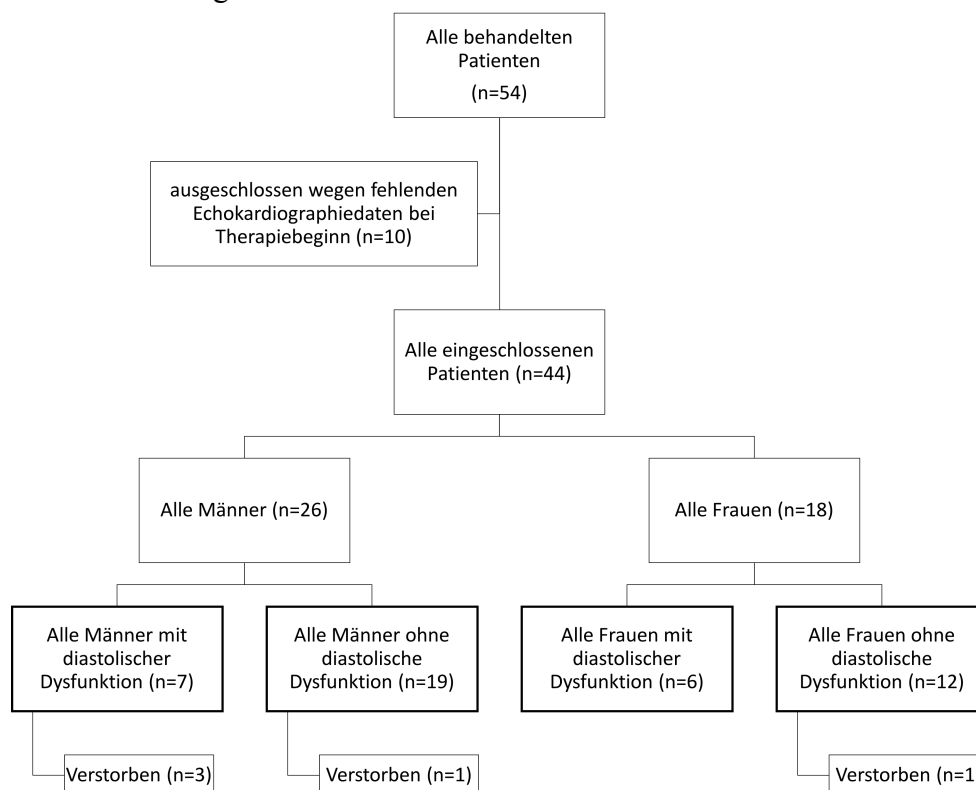
#### **5.6. Statistik**

Zur Durchführung der Statistik wurde das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23) verwendet. Zur Bestimmung der Patientencharakteristika zu Therapiebeginn wurde die deskriptive Statistik verwendet. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde überall von keiner Normalverteilung ausgegangen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Resultate zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Alle Tests waren zweiseitig und ein P-Wert  $\leq 0.05$  galt als signifikant. Um einen allfälligen Einfluss verschiedener Ausgangsparameter auf den LVMi bei Therapiebeginn festzustellen, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

## 6. Resultate

### 6.1. Patientencharakteristika bei Therapiebeginn

Wie in der Abbildung 1 dargestellt, wurden in diese Studie alle 54 Morbus Fabry Patienten eingeschlossen, die Ende 2016 am UniversitätsSpital Zürich betreut worden sind und eine Enzyzersatztherapie (ERT) erhalten haben. 10 Patienten wurden aufgrund fehlender Echokardiographiedaten bei Therapiebeginn ausgeschlossen. Die untersuchte Kohorte umfasste demnach noch 44 Patienten, wovon 26 Männer und 18 Frauen waren. Die Kohorte wurde nach Männern und Frauen aufgeteilt. Diese wurden wiederum in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe bereits bei Therapiebeginn eine diastolische Dysfunktion hatte, die andere nicht. 7 Männer und 6 Frauen hatten bei ERT-Beginn bereits eine diastolische Dysfunktion. 19 Männer und 12 Frauen hatten bei Therapiebeginn noch keine diastolische Dysfunktion. 3 Männer mit und 1 Mann ohne diastolische Dysfunktion, sowie 1 Frau ohne diastolische Dysfunktion ist während dem Beobachtungszeitraum verstorben.



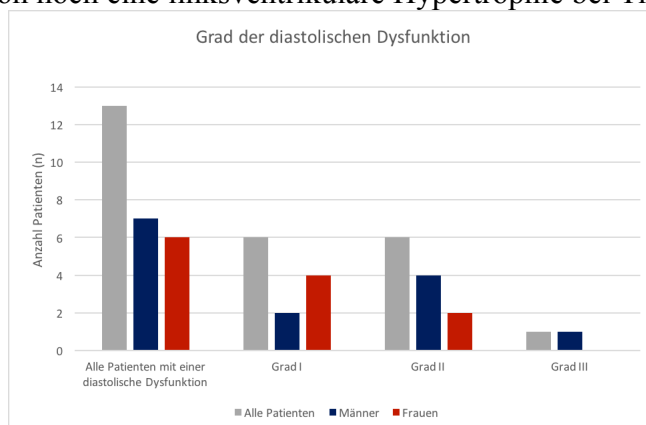
**Abbildung 1:** Einteilung aller behandelten Patienten in vier verschiedene Gruppen: Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion, sowie Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion.

Der Beobachtungszeitraum war zwischen 2001 und 2016. Die mediane Behandlungsdauer war bei den Männern mit 12 [10-13] Jahren etwas länger, als bei den Frauen mit 9 [4-12] Jahren. Der Therapiebeginn war bei den Männern im Median mit 36 Jahren 13 Jahre früher als bei den Frauen (Median 49). Die Frauen waren im Median 162 cm gross und 58 kg schwer. Die Männer waren im Median 173 cm gross und 64 kg schwer. Bei Therapiebeginn litten 5 Männer unter Hypertonie, aber keiner unter Diabetes oder Hypercholesterinämie. Bei den Frauen hatten 3 Hypertonie, 3 eine Hypercholesterinämie und keine Diabetes. 10 Männer und 2 Frauen haben bei Therapiebeginn geraucht. Über 70% der Patienten begannen die ERT mit Replagal (Agalsidase alpha), die übrigen 7 Männer und 3 Frauen begannen sie mit Fabrazyme (Agalsidase beta) (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Patientencharakteristika aller Patienten, der Männer und Frauen bei Therapiebeginn.

	Alle	Männer	Frauen
<b>Anzahl, n</b>	44	26 (59 %)	18 (41%)
<b>Alter bei Therapiebeginn, J</b>	39 [27-53]	36 [26-47]	49 [30-56]
<b>Grösse, cm</b>	167 [160-175]	173 [167-178]	162 [157-165]
<b>Gewicht, kg</b>	61 [55-71]	64 [57-71]	58 [54-71]
<b>BSA, m2</b>	1.71 [1.57-1.82]	1.73 [1.62-1.87]	1.64 [1.53-1.75]
<b>Hypertonie, n (%)</b>	8 (18 %)	5 (19 %)	3 (17 %)
<b>Diabetes, n (%)</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Hypercholesterinämie, n (%)</b>	3 (7 %)	0 (0 %)	3 (17 %)
<b>Nikotin, n (%)</b>	12 (27.27%)	10 (38.46%)	2 (11.11%)
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie, n (%)</b>	17 (39 %)	11 (42 %)	6 (33 %)
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie + diastolische Dysfunktion, n (%)</b>	9 (20 %)	5 (19 %)	4 (22 %)
<b>Keine linksventrikuläre Hypertrophie + keine diastolische Dysfunktion, n (%)</b>	23 (52 %)	13 (50 %)	10 (56%)
<b>Diastolische Dysfunktion, n (%)</b>	13 (30 %)	7 (27 %)	6 (33 %)
<b>Grad I, n (%)</b>	6 (14%)	2 (29 %)	4 (67%)
<b>Grad II, n (%)</b>	6 (14%)	4 (57 %)	2 (33 %)
<b>Grad III, n (%)</b>	1 (2 %)	1 (14 %)	0 (0 %)
<b>Replagal</b>	34 (77 %)	19 (73 %)	15 (83 %)
<b>Fabrazyme</b>	10 (23 %)	7 (27 %)	3 (17 %)

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, hatten 42% der Männer und 33% der Frauen bereits bei Therapiebeginn eine linksventrikuläre Hypertrophie. Wobei um die 20% der Männer und Frauen sowohl eine diastolische Dysfunktion, als auch eine linksventrikuläre Hypertonie hatten. Jeweils 2 Männer und 2 Frauen hatten nur eine diastolische Dysfunktion. 6 Männer und 2 Frauen hatten nur eine linksventrikuläre Hypertrophie. 50% der Männer und 56% der Frauen hatten weder eine diastolische Dysfunktion noch eine linksventrikuläre Hypertrophie bei Therapiebeginn.



**Abbildung 2:** Grad der diastolischen Dysfunktion bei allen Patienten, mit Aufteilung nach Männern und Frauen.

Wie in Abbildung 2 dargestellt ist, hatten von den 7 Männern mit einer diastolischen Dysfunktion hatten die meisten eine diastolische Dysfunktion Grad II (4 Männer) und nur 2 eine diastolische Dysfunktion Grad I, sowie 1 Mann eine diastolische Dysfunktion Grad III. Bei den Frauen hatten insgesamt 6 eine diastolische Dysfunktion, wobei die meisten (4 Frauen) nur eine diastolische Dysfunktion Grad I hatten, sowie 2 eine Grad II. Keine Frau hatte eine diastolische Dysfunktion Grad III.

### 6.1.1. Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion

Ende 2016 wurden 26 Männer am USZ behandelt. Die genauen Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Von den 26 Männern hatte knapp ein Viertel (7 Männer) bei Behandlungsbeginn bereits eine diastolische Dysfunktion, die restlichen 19 nicht. Diejenigen mit diastolischer Dysfunktion waren im Median mit 46 [38-52] Jahren 18 Jahre älter, als diejenigen ohne diastolische Dysfunktion, die im Median 28 [25-44] Jahre waren. Die Männer mit diastolischer Dysfunktion waren im Median 175 [172-182] cm gross und 67 [60-79] kg schwer. In der Gruppe ohne diastolische Dysfunktion waren die Männer ähnlich gross und schwer, nämlich im Median 173 [164-177] cm gross und 59 [55-71] kg schwer. Fast die Hälfte der Männer mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn (3 Männer) hatten auch eine Hypertonie bei Therapiebeginn, wobei kein Mann mit diastolischer Dysfunktion Diabetes oder eine Hypercholesterinämie hatte, aber über 50% (4 Männer) davon rauchten. Bei den Männern ohne diastolische Dysfunktion (19 Männer) hatten 2 eine Hypertonie, keiner Diabetes oder eine Hypercholesterinämie und 6 waren Raucher. Über 70% der Männer (5 Männer mit und 14 Männer ohne diastolische Dysfunktion) begannen die Therapie mit Replagal. Die anderen 2 Männer mit und 5 Männer ohne diastolische Dysfunktion starteten die ERT mit Fabrazyme. Während dem Beobachtungszeitraum von im Median 13 [11-14] Jahren bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion und einem ähnlichen Zeitraum von denjenigen ohne, nämlich im Median 11 [10-13] Jahren, sind 43% der Männer mit, aber nur gut 5% der Männer ohne diastolische Dysfunktion verstorben.

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika der Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn.

	Alle Männer	Diastolische Dysfunktion	Keine diastolische Dysfunktion
<b>Anzahl, n</b>	26 (59 %)	7 (27 %)	19 (73 %)
<b>Alter bei Therapiebeginn, J</b>	36 [26-47]	46 [38-52]	28 [25-44]
<b>Grösse, cm</b>	173 [167-178]	175 [172-182]	173 [164-177]
<b>Gewicht, kg</b>	64 [57-71]	67 [60-79]	59 [55-71]
<b>Hypertonie, n (%)</b>	5 (19 %)	3 (42 %)	2 (11 %)
<b>Diabetes, n (%)</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Hypercholesterinämie, n (%)</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Raucher, n (%)</b>	10 (38 %)	4 (57 %)	6 (32 %)
<b>Replagal, n (%)</b>	19 (73 %)	5 (71 %)	14 (74 %)
<b>Fabrazyme, n (%)</b>	7 (27 %)	2 (29 %)	5 (26 %)
<b>Beobachtungsdauer, J</b>	12 [10-13]	13 [11-14]	11 [10-13]
<b>Verstorben, n (%)</b>	4 (15 %)	3 (43 %)	1 (5 %)

### 6.1.2. Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion

In die Studie wurden 6 Frauen mit und 12 ohne diastolische Dysfunktion eingeschlossen. Die genauen Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 aufgelistet. Wie daraus hervorgeht, war das mediane Alter bei den Frauen mit diastolischer Dysfunktion mit 58 [54-68] Jahren über 20 Jahre höher, als das der Frauen ohne diastolische Dysfunktion (36 [24-50] Jahre). Die mediane Grösse betrug für alle Frauen 162 cm. Die Frauen mit diastolischer Dysfunktion waren aber mit 74 [54-82] kg im Median deutlich schwerer, als die Frauen ohne diastolische Dysfunktion, die im Median nur 57 [51-64] kg wogen. 50% der Frauen mit diastolischer Dysfunktion litten an Hypertonie, aber nur 2 an Hypercholesterinämie. Keine der Frauen mit diastolischer Dysfunktion hatte Diabetes oder rauchte. Im Gegensatz dazu hatte keine Frau ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn Hypertonie. Aber 1 Frau ohne diastolische Dysfunktion hatte Hypercholesterinämie, 2 rauchten bei Therapiebeginn, aber ebenfalls keine hatte Diabetes. 83% aller Frauen begannen die Therapie mit Replagal. Während dem Beobachtungszeitraum von im Median 8 [3-13] Jahren bei den Frauen mit diastolische Dysfunktion, starb keine. Im 2 Jahre längeren, medianen Beobachtungszeitraum von 10 [5-12] Jahren bei den Frauen ohne diastolische Dysfunktion, starb eine Frau (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika der Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn.

	Alle Frauen	Diastolische Dysfunktion	Keine Diastolische Dysfunktion
<b>Anzahl, n</b>	18 (41 %)	6 (33 %)	12 (67 %)
<b>Alter bei Therapiebeginn, J</b>	49 [30-56]	58 [54-68]	36 [24-50]
<b>Grösse, cm</b>	162 [157-165]	162 [158-166]	162 [156-165]
<b>Gewicht, kg</b>	58 [54-71]	74 [54-82]	57 [51-64]
<b>Hypertonie, n (%)</b>	3 (17 %)	3 (50 %)	0 (0 %)
<b>Diabetes, n (%)</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Hypercholesterinämie, n (%)</b>	3 (17 %)	2 (33 %)	1 (8 %)
<b>Raucher, n (%)</b>	2 (11.11%)	0 (0%)	2 (16.67%)
<b>Replagal, n (%)</b>	15 (83 %)	5 (83 %)	10 (83 %)
<b>Fabrazyme, n (%)</b>	3 (17 %)	1 (17 %)	2 (17 %)
<b>Beobachtungsdauer, J</b>	9 [4-12]	8 [3-13]	10 [5-13]
<b>Verstorben, n (%)</b>	1 (6 %)	0 (0 %)	1 (8 %)

### 6.2. Primärer Endpunkt - Verlauf des linksventrikulären Massenindex

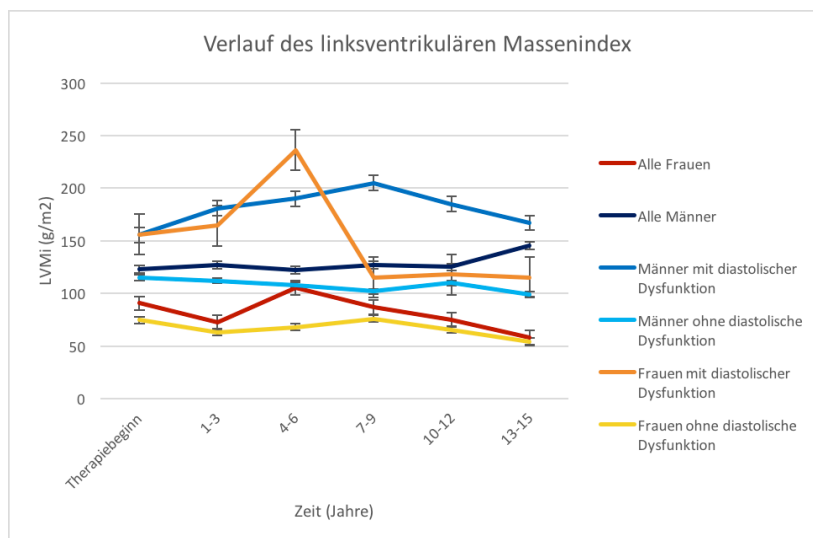
Wie aus Abbildung 3 ersichtlich wird, zeigte sich während der Beobachtungsdauer bei den Männern mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn eine tendenzielle Zunahme des linksventrikulären Massenindex (LVMI), bei allen anderen kam es zu einer tendenziellen Abnahme. Aufgrund des unterschiedlichen Therapiebeginns, war die Beobachtungsdauer der einzelnen Patienten verschieden lang, so dass für längere Beobachtungsdauern, weniger Patientendaten vorlagen.

Die Männer hatten sowohl bei Therapiebeginn, als auch nach 13-15Jahren unter Therapie einen höheren LVMI, als die Frauen (Tabelle 4). Dieser Unterschied war bei Therapiebeginn knapp signifikant, nach 13-15 Jahren unter Therapie aber nicht mehr (Tabelle 4 & 5).

Die Männer mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn hatten während dem gesamten Beobachtungszeitraum einen höheren LVMI, als die Männer ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn (Abbildung 4A). Wobei der Unterschied, wie man in Tabelle 4 und 5 sieht, weder bei Therapiebeginn noch nach 13-15 Jahren unter Therapie signifikant war. Bei ERT-Start

hatte 7 Männer eine diastolische Dysfunktion, wobei der mediane LVMI 156 [126-206] g/m<sup>2</sup> war. Wie in Abbildung 4A dargestellt, erfolgte eine initiale LVMI-Zunahme, die nach 7-9 Jahren ein Maximum von 205 [181-310] g/m<sup>2</sup> erreichte, bevor der LVMI wieder abnahm, wobei der Ausgangswert nicht mehr erreicht wurde. Nach 13-15 Jahren war der mediane LVMI der noch 5 beobachteten Männer mit diastolischer Dysfunktion zu Therapiebeginn 167 [117-217] g/m<sup>2</sup>. Bei den 19 Männern ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn nahm der LVMI während dem gesamten Beobachtungszeitraum tendenziell ab. Der mediane LVMI bei Therapiebeginn war 115 [97-138] g/m<sup>2</sup> und nahm in den 13-15 Jahren unter Therapie auf 99 [77-159] g/m<sup>2</sup> ab (Abbildung 4A).

Die Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn hatten bei ERT-Start, als auch während der gesamten Beobachtungsdauer einen höheren LVMI, als die Frauen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn (Abbildung 3). Der Unterschied des LVMI der Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn war bei ERT-Start signifikant, nach 13-15 Jahren unter Therapie aber nicht mehr (Tabelle 4 & 5). Die 6 Frauen mit diastolischer Dysfunktion hatten im Median bei ERT-Start mit einem LVMI von 156 [103-209] g/m<sup>2</sup> einen mehr als Doppelt so hohen LVMI, als die 12 Frauen ohne diastolische Dysfunktion mit einem medianen LVMI von 75 [57-106] g/m<sup>2</sup> (Tabelle 4). Nach 13-15 Jahren Therapie hatte die eine noch beobachtete Frau mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn einen LVMI von 115 g/m<sup>2</sup>, die 2 noch beobachteten Frauen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn hatten einen LVMI von 54 (50-58) g/m<sup>2</sup>. Bei den Frauen, wie auch bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn zeigte sich eine anfängliche Zunahme des LVMI. Der LVMI sank aber bei den Frauen, anders als bei den Männern, unter den Ausgangswert. Der maximale LVMI mit 236 (129-257) g/m<sup>2</sup> wurde bei den Frauen mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn nach 4-6 Jahren unter Therapie erreicht (Abbildung 4B).



**Abbildung 3:** Verlauf des LVMI (g/m<sup>2</sup>) bei allen Frauen und Männern mit und ohne diastolische Dysfunktion während einer Behandlungsdauer von bis zu 15 Jahren mit Angabe des Medians und des Standardfehlers. LVMI: Linksventrikulärer Massenindex.





**Abbildung 4:** Verlauf des LVMI (g/m<sup>2</sup>) bei allen Männern (A) mit und ohne diastolische Dysfunktion, bei allen Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion (B) während bis zu 15 Jahren mit Angabe des Medians, des Standardfehlers und der Anzahl Messwerte. Der LVMI (g/m<sup>2</sup>) der Männer (C) und der Frauen (D) mit und ohne diastolische Dysfunktion zum Beginn der Therapie (T0) und nach 13-15 Jahren (T13-15) mit Angabe der einzelnen Messwerte und des Medians. LVMI: Linksventrikulärer Massenindex.

**Tabelle 4:** Angabe aller medianen LVMI (g/m<sup>2</sup>) mit der entsprechenden Fallzahl (n) und dem entsprechendem Interquartilbereich, bzw. dem Minimum und Maximum bei sehr kleinen Fallzahlen. LVMI: Linksventrikulärer Massenindex.

Anzahl (n)		LVMI (g/m <sup>2</sup> )	Anzahl (n)		LVMI (g/m <sup>2</sup> )
Alle Männer			Alle Frauen		
Therapiebeginn	25	123 [98-147]	18	91 [70-141]	
Jahr 1-3	25	127 [93-188]	16	73 [59-141]	
Jahr 4-6	25	122 [92-197]	12	106 [63-185]	
Jahr 7-9	22	127 [91-191]	11	87 [68-119]	
Jahr 10-12	19	125 [99-180]	7	75 [55-118]	
Jahr 13-15	10	146 [89-184]	3	58 (50-115)	
Männer mit diastolischer Dysfunktion			Alle Frauen mit diastolischer Dysfunktion		
Therapiebeginn	6	156 [126-206]	6	156 [103-209]	
Jahr 1-3	7	181 [146-235]	4	165 [109-242]	
Jahr 4-6	7	190 [160-272]	3	236 (129-257)	
Jahr 7-9	7	205 [181-310]	3	115 (111-245)	
Jahr 10-12	6	185 [129-275]	1	118 [118-118]	
Jahr 13-15	5	167 [117-217]	1	115 [115-115]	
Männer ohne diastolische Dysfunktion			Alle Frauen ohne diastolische Dysfunktion		
Therapiebeginn	19	115 [97-138]	12	75 [57-106]	
Jahr 1-3	18	112 [91-144]	12	63 [56-107]	
Jahr 4-6	18	108 [89-162]	9	68 [61-139]	
Jahr 7-9	15	102 [88-142]	8	76 [67-111]	
Jahr 10-12	13	110 [96-146]	6	66 [53-97]	
Jahr 13-15	5	99 [77-159]	2	54 (50-58)	

**Tabelle 5:** Vergleich der LVMI zwischen Männern und Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn (T0) und nach 13-15 Jahren Therapie (T13-15).

Zeitpunkt (Jahre)	U-Wert	p-Wert
Alle Männer und Frauen		
T0	145.00	0.049
T13-15	4.00	0.063
Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion		
T0	25.70	0.06
T13-15	6.00	0.175
Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion		
T0	7.00	0.007
T13-15	0.00	0.221

### 6.3. Sekundäre Endpunkte

Gewisse Patientencharakteristika haben einen signifikanten Einfluss auf die Grösse des LVMi bei Therapiebeginn (Tabelle 6). Bei allen untersuchten Patienten zeigte sich, dass je älter die Patienten bei Behandlungsbeginn waren, desto höher war der LVMi bei Therapiebeginn (OR=2.057, 95% KI=1.2-3.0,  $p<0.001$ ) und desto eher wiesen sie dadurch bereits bei ERT-Start eine linksventrikuläre Hypertrophie auf. Zudem führte eine bereits bestehende Hypertonie bei allen Patienten zu einem höheren LVMi bei Therapiebeginn (OR=47.079, 95% KI=5.0-89.1,  $p=0.029$ ). Des Weiteren galt für alle Patienten, dass der LVMi umso höher war, je grösser die Körperoberfläche (KOF) bei Therapiebeginn war (OR=95.338, 95% KI=2.3-188.4,  $p=0.045$ ). Zudem war bei allen Patienten der LVMi bei Therapiebeginn höher, je höhergradig die diastolische Dysfunktion war (OR=30.078, 95% KI=12.3-47.9,  $p=0.001$ ). Eine Hypercholesterinämie oder ein Nikotinabusus bei Therapiebeginn zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den LVMi bei ERT-Initialisierung. Auch der enddiastolische Durchmesser und das enddiastolische Volumen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmass des LVMi bei Therapiebeginn (Tabelle 6). Obwohl kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf den LVMi zu Therapiebeginn gezeigt werden konnte (OR=21.113, 95% KI=-11.6-53.8,  $p=0.200$ ), wurde aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs der Krankheit zwischen Männern und Frauen unterschieden.

Bei den Männern hatte lediglich das Alter bei Therapiebeginn (OR=2.800, 95% KI=1.8-3.8,  $p<0.001$ ) einen signifikanten Einfluss auf den LVMi bei ERT-Initialisierung, so dass ein höheres Alter bei Behandlungsbeginn mit einem höheren LVMi korrelierte. Auch bei den Frauen stieg mit höherem Alter bei Behandlungsbeginn (OR=2.358, 95% KI=0.9-3.8,  $p=0.004$ ) das Ausmass des LVMi signifikant an. Wie aus der Tabelle 6 hervorgeht, hatte der Grad der diastolischen Dysfunktion bei den Männern keinen relevanten Einfluss auf den LVMi, bei den Frauen jedoch schon. Bei den Frauen war der LVMi bei Therapiestart umso höher, je höhergradig die diastolische Dysfunktion war (OR=68.289, 95% KI=40.4-96.1,  $p<0.001$ ) und wenn bereits eine Hypertonie bestanden hat (OR=99.400, 95% KI=34.1-164.7,  $p=0.005$ ).

Der Nikotinabusus, die Hypercholesterinämie, die KOF, sowie der EDD und das EDV zeigte bei einer geschlechtskorrigierten Regressionsanalyse keinen Einfluss auf den LVMi bei Therapiebeginn (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Mögliche Einflussfaktoren auf den LVMi bei Therapiebeginn bei allen Patienten, allen Männern und allen Frauen. KOF: Körperoberfläche, EDD: Enddiastolischer Durchmesser, EDV: Enddiastolisches Volumen.

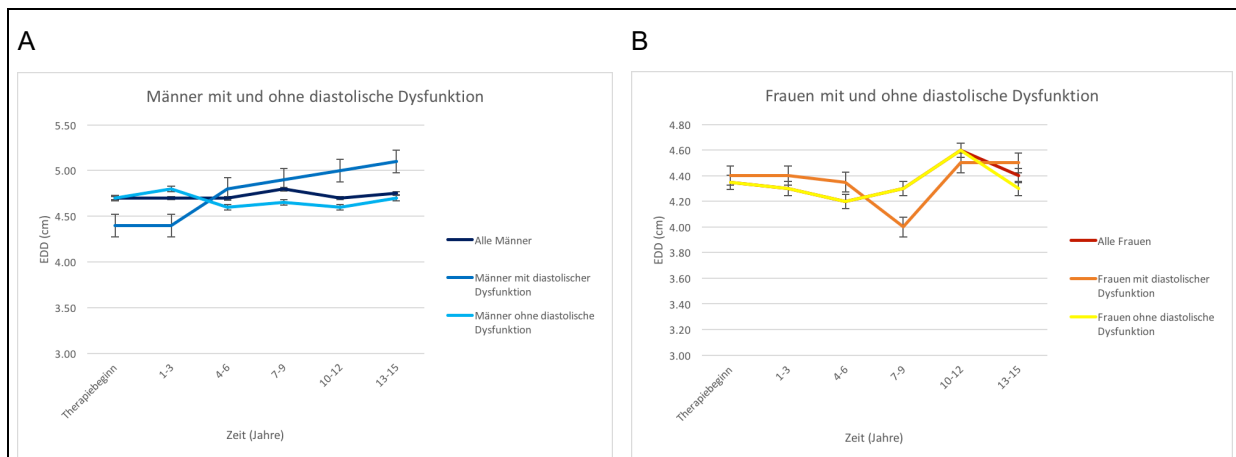
	<b>F</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alle Männer und Frauen</b>				
Geschlecht	1.699	21.113	-11.6 - 53.8	0.200
Alter bei Therapiebeginn	20.964	2.057	1.2 - 3.0	0.000
Hypertonie	5.110	47.079	5.0 - 89.1	0.029
Hypercholesterinämie	2.929	52.917	-9.5 - 115.4	0.095
Nikotinabusus	0.036	3.433	-33.3 - 40.1	0.851
KOF	4.281	95.338	2.3 - 188.4	0.045
Grad der diastolischen Dysfunktion	11.666	30.078	12.3 - 47.9	0.001
EDD	3.209	-31.146	-66.3-4.0	0.081
EDV	0.035	0.085	-0.8-1.0	0.853
<b>Alle Männer</b>				
Alter bei Therapiebeginn	30.900	2.800	1.8 - 3.8	0.000
Hypertonie	0.115	8.595	-43.8 - 61.0	0.737
Nikotinabusus	0.061	4.700	-34.6 - 44.0	0.807
KOF	1.630	62.112	-38.5 - 162.74	0.214
Grad der diastolischen Dysfunktion	1.918	13.767	-6.8-34.3	0.179
EDD	4.029	-33.918	-68.9-1.0	0.057
EDV	0.053	0.116	-1.0-1.2	0.821
<b>Alle Frauen</b>				
Alter bei Therapiebeginn	11.601	2.358	0.9 - 3.8	0.004
Hypertonie	10.402	99.400	34.1 - 164.7	0.005
Hypercholesterinämie	4.439	73.800	-0.5 - 148.1	0.051
Nikotinabusus	0.578	-35.063	-132.8 - 62.7	0.458
KOF	1.962	153.526	-78.9 - 385.9	0.180
Grad der diastolischen Dysfunktion	27.023	68.289	40.4 - 96.1	0.000
EDD	2.122	-66.811	-164.0-30.4	0.165
EDV	0.375	-0.658	-3.0-1.7	0.553

### 6.3.1. Enddiastolischer Durchmesser

Bei den Männern und Frauen mit diastolischer Dysfunktion zu Therapiebeginn kam es tendenziell zu einer Zunahme des enddiastolischen Durchmessers (EDD), während der EDD bei den Männern und Frauen ohne diastolische Dysfunktion konstant blieb (Abbildung 5A). Es zeigte sich nur zu Therapiebeginn, nicht aber nach 13-15 Jahren Therapie ein signifikanter Unterschied des enddiastolischen Durchmessers bei Männern und Frauen (Tabelle 7 & 8).

Bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion war der mediane EDD bei Therapiebeginn 4.40cm. Der EDD nahm während den 13-15 Jahren Therapiedauer auf im Median 5.10 cm zu. Der genaue Verlauf ist in Abbildung 5A ersichtlich. Die Männer ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn hatten sowohl bei der ERT-Initialisierung, als auch nach 13-15 Jahren Therapie einen medianen EDD von 4.70 cm (Tabelle 7). Weder bei Therapiebeginn, noch nach 13-15 Jahren Therapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied des EDD zwischen den Männern mit und ohne diastolische Dysfunktion zu Therapiebeginn (Tabelle 7 & 8).

Der mediane enddiastolische Durchmesser bei den Frauen mit diastolische Dysfunktion war bei Therapiebeginn 4.40cm. Der EDD nahm zuerst ab und erreichte ein Minimum von 4.00 cm nach 7-9 Jahren Therapie, bevor er wieder anstieg. Nach 13-15 Jahren Therapie war der EDD mit 4.50cm grösser als zu Therapiebeginn (Abbildung 5B). Bei den Frauen ohne diastolische Dysfunktion war der EDD bei Therapiebeginn 4.35cm. Während den 13-15 Jahren Beobachtungsdauer kam es zunächst zu einer Abnahme auf 4.20cm nach 4-6 Jahren Therapie, bevor es zu einem Anstieg auf 4.60cm nach 10-12 Jahren kam. Nach 13-15 Jahren Therapie war der EDD bei den Frauen ohne diastolische Dysfunktion zu Therapiebeginn mit 4.30cm, kleiner als bei ERT-Start (Tabelle 7). Weder bei Therapiebeginn (Frauen mit diastolischer Dysfunktion: 4.40cm, Frauen ohne diastolische Dysfunktion: 4.35,  $p=1$ ) noch nach 13-15 Jahre Therapie (Frauen mit diastolischer Dysfunktion: 4.50cm, Frauen ohne diastolische Dysfunktion: 4.30,  $p=0.5$ ) zeigte sich zwischen den Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn ein Unterschied bezüglich des EDD (Tabelle 7 & 8).



**Abbildung 5:** Verlauf des enddiastolischen Durchmessers (EDD, cm) bei Männern (A) und Frauen (B) mit und ohne diastolische Dysfunktion über 15 Jahre Therapiedauer mit Angabe des Medians und des Standardfehlers.

**Tabelle 7:** Verlauf des EDD (cm) aller Männer und Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion während bis zu 15 Jahren Therapie. EDD: Enddiastolischer Durchmesser.

	Anzahl (n)	EDD (cm)	Anzahl (n)	EDD (cm)
	Männer		Frauen	
Therapiebeginn	25	4.70 [4.35-4.95]	18	4.35 [4.10-4.63]
Jahr 1-3	26	4.70 [4.38-4.90]	17	4.30 [4.25-4.70]
Jahr 4-6	25	4.70 [4.35-4.95]	13	4.20 [4.10-4.40]
Jahr 7-9	23	4.80 [4.50-5.00]	12	4.30 [4.00-4.58]
Jahr 10-12	19	4.70 [4.30-5.00]	8	4.60 [4.33-4.70]
Jahr 13-15	10	4.75 [4.53-5.15]	4	4.40 [4.23-4.50]
	Männer mit diastolischer Dysfunktion		Frauen mit diastolischer Dysfunktion	
Therapiebeginn	6	4.40 [4.10-4.83]	6	4.40 [3.95-4.73]
Jahr 1-3	7	4.40 [4.20-5.10]	5	4.40 [3.85-5.00]
Jahr 4-6	7	4.80 [4.50-5.00]	4	4.35 [3.63-4.70]
Jahr 7-9	7	4.90 [4.80-5.10]	4	4.00 [3.63-4.60]
Jahr 10-12	6	5.00 [4.50-5.25]	2	4.50 (4.30-4.70)
Jahr 13-15	5	5.10 [4.65-5.75]	1	4.50 [4.50-4.50]
	Männer ohne diastolische Dysfunktion		Frauen ohne diastolische Dysfunktion	
Therapiebeginn	19	4.70 [4.40-5.20]	12	4.35 [4.20-4.58]
Jahr 1-3	19	4.80 [4.40-4.90]	12	4.30 [4.23-4.55]
Jahr 4-6	18	4.60 [4.28-4.85]	9	4.20 [4.10-4.35]
Jahr 7-9	16	4.65 [4.43-5.00]	8	4.30 [4.23-4.58]
Jahr 10-12	13	4.60 [4.25-4.90]	6	4.60 [4.35-4.70]
Jahr 13-15	5	4.70 [3.95-4.90]	3	4.30 (4.20-4.50)

**Tabelle 8:** Vergleich des EDD zwischen allen Männern und Frauen, sowie zwischen den Männern und Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion sowohl zu Therapiebeginn (T0), als auch nach 13-15 Jahren Behandlung (T13-15). EDD: Enddiastolischer Durchmesser.

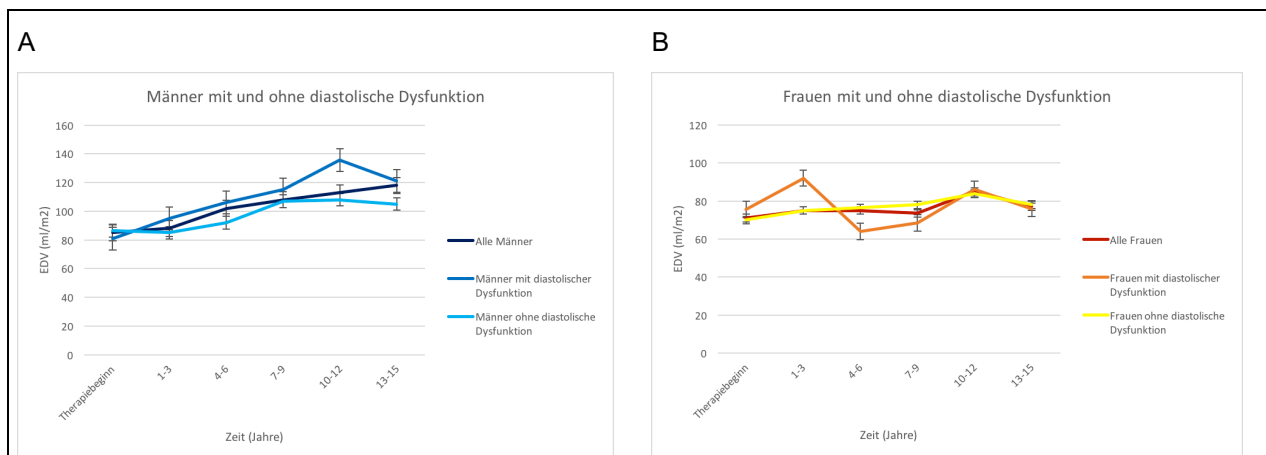
Zeitpunkt (Jahre)	U-Wert	p-Wert
Alle Männer und Frauen		
T0	145	0.048
T13-15	6.5	0.054
Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion		
T0	38.5	0.246
T13-15	5.5	0.151
Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion		
T0	36	1
T13-15	0.5	0.5

### 6.3.2. Enddiastolisches Volumen

Sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen kam es während der Therapiedauer von 13-15 Jahren zu einem Anstieg des enddiastolischen Volumens (EDV) (Abbildung 6). Sowohl bei Therapiebeginn, als auch nach 13-15 Jahren unter Therapie zeigte sich zwischen den Frauen und Männern ein signifikanter Unterschied des EDV (Tabelle 9 & 10).

Bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion lag das mediane EDV bei Therapiebeginn bei 81 ml/m<sup>2</sup> und nahm in den 13-15 Jahren unter Therapie auf 121ml/m<sup>2</sup> zu. Auch bei den Männern ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn nahm das mediane EDV von 87 ml/m<sup>2</sup> bei ERT-Start auf 105 ml/m<sup>2</sup> nach 13-15 Jahren zu (Tabelle 9). Weder zu Therapiebeginn, noch nach 13-15 Jahren unter Therapie konnte bezüglich des EDV ein signifikanter Unterschied zwischen Männern mit und ohne diastolische Dysfunktion festgestellt werden (Tabelle 9 & 10).

Die Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion hatten bei Therapiebeginn ein medianes EDV von 76 ml/m<sup>2</sup>. Dieses schwankte im Verlauf der Therapie, entsprach aber nach 13-15 Jahren wieder dem Ausgangswert (Tabelle 9). Das mediane EDV der Frauen ohne diastolische Dysfunktion stieg von 70 ml/m<sup>2</sup> bei Therapiebeginn auf 78 ml/m<sup>2</sup> nach 13-15 Jahren unter Therapie an (Tabelle 9). Auch bei den Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion zeigte das EDV weder zu Therapiebeginn, noch nach 13-15 Jahren unter Behandlung ein signifikanter Unterschied (Tabelle 9 & 10).



**Abbildung 6:** Verlauf des enddiastolischen Volumens (EDV, ml/m<sup>2</sup>) bei Männern (A) und Frauen (B) mit und ohne diastolische Dysfunktion über bis zu 15 Jahre Therapiedauer mit Angabe des Medians und des Standardfehlers.

**Tabelle 9:** EDV (ml/m<sup>2</sup>) aller Männer und Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion.

	Anzahl (n)	EDV (ml/m <sup>2</sup> )	Anzahl (n)	EDV (ml/m <sup>2</sup> )
	Männer		Frauen	
Jahr 0	17	85 [72-99]	13	71 [54-80]
Jahr 1-3	25	88 [81-103]	13	75 [64-87]
Jahr 4-6	23	102 [82-114]	11	75 [64-85]
Jahr 7-9	23	108 [98-115]	12	74 [61-92]
Jahr 10-12	19	113 [108-127]	7	85 [66-86]
Jahr 13-15	10	118 [98-142]	4	77 [73-80]
	Männer mit diastolischer Dysfunktion		Frauen mit diastolischen Dysfunktion	
Jahr 0	3	81 (74-99)	4	76 [56-108]
Jahr 1-3	6	95 [77-112]	2	92 (74-110)
Jahr 4-6	6	106 [79-119]	3	64 (53-78)
Jahr 7-9	7	115 [86-141]	4	69 [61-94]
Jahr 10-12	6	136 [120-173]	1	86 [86-86]
Jahr 13-15	5	121 [104-198]	1	76 [76-76]
	Männer ohne diastolische Dysfunktion		Frauen ohne diastolische Dysfunktion	
Jahr 0	14	87 [70-102]	9	70 [54-79]
Jahr 1-3	19	85 [81-101]	11	75 [63-86]
Jahr 4-6	17	92 [83-110]	8	77 [71-93]
Jahr 7-9	16	107 [99-110]	8	78 [62-92]
Jahr 10-12	13	108 [102-115]	6	84 [65-86]
Jahr 13-15	5	105 [95-127]	3	78 (72-80)

**Tabelle 10:** Vergleich des EDV zwischen allen Männern und Frauen, sowie den Männern und Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion zu Therapiebeginn (T0) und nach 13-15 Jahren Behandlungsdauer (T13-15).

Zeitpunkt (Jahre)	U-Wert	p-Wert
Alle Männer und Frauen		
T0	57.5	0.025
T13-15	0	0.002
Männer mit und ohne diastolische Dysfunktion		
T0	20.5	0.953
T13-15	8	0.421
Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion		
T0	12	0.414
T13-15	1	1



### 6.3.3. Fibrose

Bei allen Männern und Frauen zeigte sich in der Herz-Magnetresonanztomographie (CMR) häufiger eine Fibrose, als keine (Tabelle 11). Sowohl mehr Männer mit diastolischer Dysfunktion, als auch mehr Männer ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn wiesen im zuletzt durchgeführten CMR eine Fibrose auf. Dabei wurde das letzte CMR zwischen 4-15 Jahre nach Therapiebeginn durchgeführt.

Bei den Frauen mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn zeigte sich bei allen, bei denen ein CMR durchgeführt worden war, eine Fibrosierung. Nur bei den Frauen ohne diastolische Dysfunktion wiesen mehr Frauen keine Fibrose, als eine auf. Wobei bei den Frauen das letzte verfügbare CMR in einem Zeitraum von Therapiebeginn bis zu 15 Jahren nach Therapiebeginn stattgefunden hat.

**Tabelle 11:** Vorkommen von Fibrose im letzten verfügbaren CMR bei allen Männern und Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion.

Anzahl (n)			
	Alle Männer	Männer mit diastolischer Dysfunktion	Männer ohne diastolische Dysfunktion
Fibrose	8 (31%)	2 (29%)	6 (32%)
Keine Fibrose	6 (23%)	1 (14%)	5 (26%)
Keine CMR-Daten	12 (46%)	4 (57%)	8 (42%)
	Alle Frauen	Frauen mit diastolischer Dysfunktion	Frauen ohne diastolische Dysfunktion
Fibrose	7 (39%)	4 (67%)	3 (25%)
Keine Fibrose	4 (22%)	0 (0%)	4 (33%)
Keine CMR-Daten	7 (39%)	2 (33%)	5 (42%)

## 7. Diskussion

### 7.1. Wichtigste Resultate

Diese Langzeitstudie über bis zu 15 Jahre Therapie zeigt, dass der Effekt der Enzyersatztherapie (ERT) auf die Fabry-Kardiomyopathie gemessen am linksventrikulären Massenindex (LVMI), sowohl bei Männern, als auch bei Frauen mit und ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn beschränkt ist.

Bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn kam es im Verlaufe der Therapie tendenziell zu einer weiteren Zunahme des LVMI, während es bei den übrigen Patienten zu einer Abnahme des LVMI kam (Abbildung 7).

Bei den Männern mit diastolischer Dysfunktion bei Therapiebeginn kam es zu Beginn zu einem weiteren LVMI-Anstieg trotz Therapie, bevor der LVMI wieder abnahm (Abbildung 7A). Bei gleichzeitiger Zunahme des enddiastolischen Durchmessers und des enddiastolischen Volumens unter Therapie, kann diese spätere LVMI-Abnahme im Rahmen einer weiteren Progression der linksventrikulären Hypertrophie gedeutet werden. Die festgestellten Veränderungen der Parameter könnten durch eine Fibrosierung des Herzens erklärt werden, da es dabei zu einer Wandverdünnung und zu einer linksventrikulären Dilatation kommen kann. Eine Fibrosierung konnte dann auch bei 29% der Männer mit diastolischer Dysfunktion im CMR (Herz-Magnetresonanztomographie) nachgewiesen werden, nur 14% wiesen keine Fibrose auf. Dass der Anteil der Patienten mit Fibrose nicht höher war, könnte daran gelegen haben, dass in 57% der Fälle kein CMR gemacht worden ist und etliche CMR-Aufnahmen bereits früher im Verlauf der Therapie stattgefunden haben.

Bei den Frauen mit diastolischer Dysfunktion zeigt sich ein ähnlicher Verlauf, wie bei den Männern mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn, jedoch mit einem weniger starken EDD- und EDV-Anstieg. Dies könnte auf einen milderen Verlauf hindeuten, wie es bei einem X-chromosomal erblich bedingten Verlauf zu erwarten wäre. Es konnte aber bei allen Frauen mit diastolischer Dysfunktion, bei denen ein CMR gemacht worden war, eine Fibrose festgestellt werden. Dies deutet wiederum auf ein Fortschreiten der Kardiomyopathie trotz Therapie hin. Aufgrund dessen, dass die CMR nicht routinemässig durchgeführt worden sind, ist nicht klar, ob eine Fibrose bereits vor Initialisierung der Therapie vorgelegen hat. Dies wäre insofern interessant, da Beer et al. (65) in ihrer Studie, dass es trotz ERT zu einem Fortschreiten der Fibrose kommt, wenn diese bereits vor Therapiebeginn existierte.

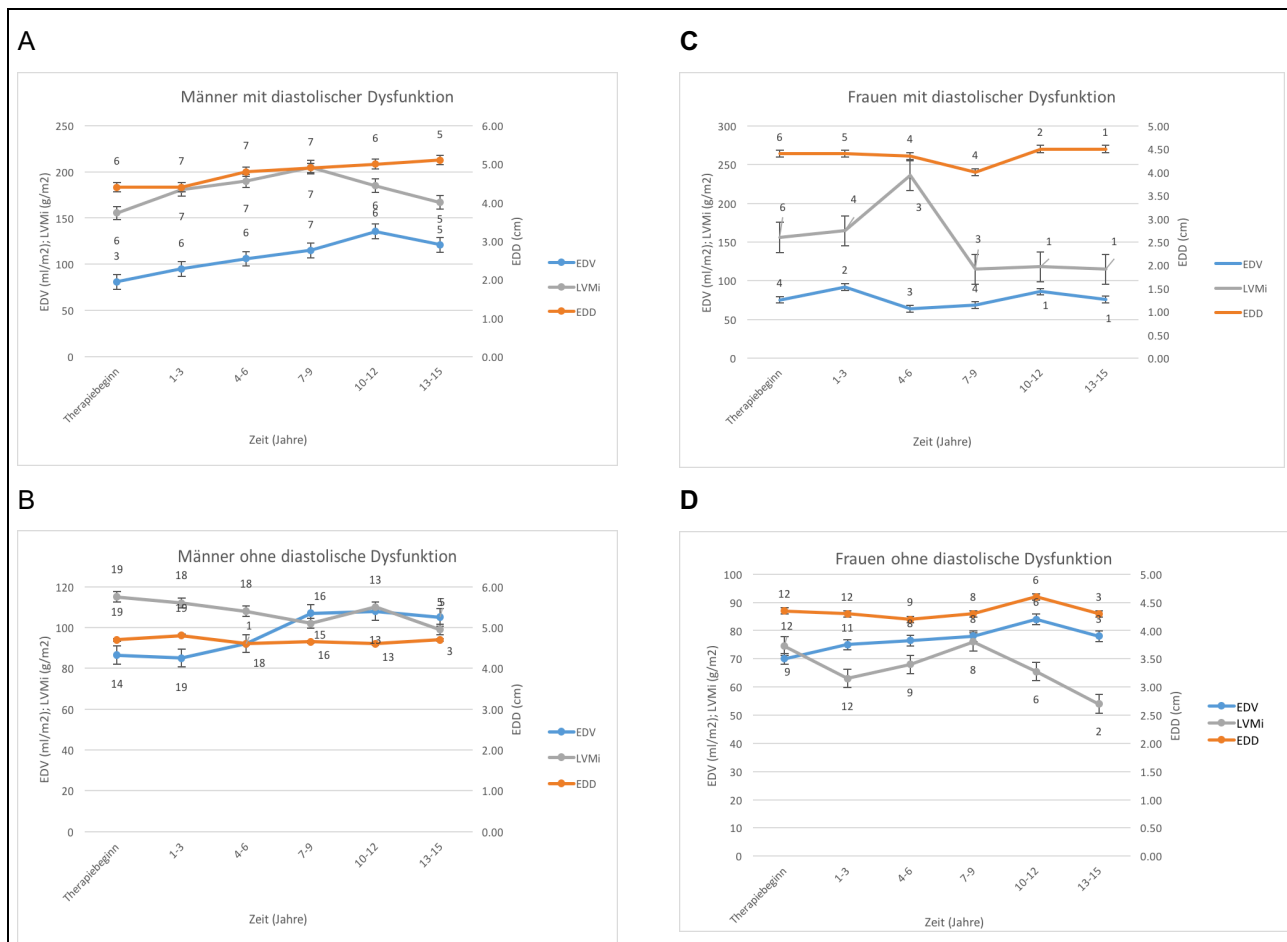
Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mit diastolischer Dysfunktion kam es zu Beginn unter Therapie zu einem LVMI-Anstieg. Dies korreliert mit Beobachtung, die in der FOS-Analyse 2015 gemacht worden sind. Bei der internationalen Fabry Outcome Survey (FOS) handelt es sich um eine von Shire gesponserte Datenbank, die klinische Langzeitdaten von unbehandelten Patienten, mit denjenigen von mit Agalsidase alpha behandelten Patienten vergleicht (66). In der FOS-Analyse 2015 zeigte Beck et al. (50), dass der LVMI bei Patienten, die über 10 Jahre behandelt worden waren, zwar um  $0.33\text{g/m}^2.7/\text{Jahr}$  bei den Männern und  $0.48\text{g/m}^2.7/\text{J}$  bei den Frauen zunahm, diese Zunahme aber deutlich geringer war, als diejenige der unbehandelten Männer ( $4.07\text{g/m}^2.7/\text{J}$ ) und Frauen ( $2.31\text{g/m}^2.7/\text{J}$ ). Eine LVMI-Abnahme konnte in dieser Studie im Gegensatz zu dieser, zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden.

Bei den Männern und Frauen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn kam es zu einem etwas anderen Verlauf unter Therapie. So kam es bei diesen bereits zu Beginn der Therapie zu einer Abnahme des LVMI, bei Zunahme des EDV und konstantem EDD (Abbildung 7B & D). Auch dieser Verlauf könnte zum Teil auf eine zunehmende Fibrosierung hindeuten, da bei 32% aller Männer und 25% aller Frauen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn im Verlaufe eine Fibrose im CMR bestätigt werden konnte. Es konnte aber bei ungefähr gleich vielen keine Fibrose nachgewiesen werden. Dies könnte einerseits auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der CMR-Aufnahme zurückgeführt werden, oder aber auch auf ein anfängliches

Ansprechen auf die ERT und somit einen günstigeren Verlauf im Vergleich zu den Patienten, die zu Beginn bereits eine diastolische Dysfunktion hatten. So beschrieben auch Kampmann et al. (67) in ihrer Studie, dass der LVMI bei männlichen Patienten mit einem LVMI  $>50\text{g/m}^2$  bei Therapiebeginn nach 10 Jahren unter ERT signifikant abnahm, dass sich aber der LVMI bei Frauen mit einer LVH zu Therapiebeginn nicht signifikant änderte. Die LVMI-Abnahme wurde in dieser Studie als Verbesserung gewertet, wobei eine Abnahme des LVMI's nicht direkt auf einer verminderten lysosomalen Gb3-Akkumulation zurückgeführt werden kann, da diese nur 1% der linksventrikulären Masse ausmacht (26, 68). Eher kommt es zu einer effektiven Reduktion an Muskelzellen (26, 68). Eng et al. (52) zeigten aber, dass es unter ERT zu einer Beseitigung der Gb3-Ablagerung kommt. Ob dies auch in unserer Studie zutrifft, konnte aufgrund fehlender histologischer Präparate nicht beurteilt werden. Kampmann et al. (67) analysierten im Gegensatz zu dieser Studie das EDD und EDV nicht, wodurch nicht klar ist, ob die LVMI-Abnahme aufgrund einer fortschreitenden Fibrose oder einer Reduktion an Muskelzellen zustande gekommen ist. Im Gegensatz dazu zeigten Motwani et al. (61) in ihrer Studie, dass sich der LVMI und der EDD bei Patienten mit einer LVH bei Therapiebeginn während 3-jährigen Therapie signifikant reduzierte. Dieser Trend konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, da der EDD über 13-15 Jahre Therapie konstant blieb oder zunahm. Bei den Patienten ohne LVH bei Therapiebeginn zeigte sich aber auch bei Motwani et al. (61) keine signifikante Reduktion des EDD.

Fast die Hälfte der Männer mit einer diastolischen Dysfunktion, aber nur ein Mann und eine Frau ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn sind während dem Beobachtungszeitraum verstorben. Dies deutet daraufhin, dass die diastolische Dysfunktion zumindestens bei den Männern einem sehr fortgeschrittenen Stadium entspricht. In diesem Stadium scheint die ERT die Krankheitsprogression nicht mehr aufhalten zu können, so dass es wichtig erscheint die ERT vor Auftreten einer diastolischen Dysfunktion zu initialisieren. Dass es trotz ERT zu schweren Komplikationen, sowie Todesfällen kommen kann, zeigten auch Weidemann et al. (69) in ihrer Studie. Auch in der jüngst vorgelegte Kohortenstudie von Madsen et al. (70) konnte die ERT den Krankheitsverlauf der Fabry-Kardiomyopathie nicht im wesentlichen ändern, so dass unklar ist, wie effektiv die ERT ab einem gewissen Stadium ist.

Sowohl die Männer, als auch die Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn hatten einen deutlich höheren LVMI bei Therapiebeginn, als diejenigen ohne diastolische Dysfunktion, so dass die diastolische Dysfunktion ein guter Marker für das Fortschreiten der Kardiomyopathie bei Morbus Fabry Patienten zu sein scheint. Die Arbeit konnte zeigen, dass der Verlauf des LVMI abhängig davon ist, ob eine diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn vorliegt oder nicht. Bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn zeigte sich sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen ein ungünstigerer Langzeitverlauf trotz ERT. Sodass sowohl bei Männern, als auch bei Frauen der Beginn der ERT vor Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion angestrebt werden muss.



**Abbildung 7:** EDV (ml/m<sup>2</sup>), EDD (cm) und LVMi (g/m<sup>2</sup>) der Männer mit (A) und ohne diastolische Dysfunktion (B), sowie der Frauen mit (C) und ohne diastolische Dysfunktion (D) bei Therapiebeginn mit Angabe des Medians, des Standardfehlers und der Anzahl Messwerte. EDV: Enddiastolisches Volumen. EDD: Enddiastolischer Durchmesser. LVMi: Linksventrikulärer Massenindex.

## 7.2. Bedeutung der Studie/Implikationen

Das Alter bei Therapiebeginn ist sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern signifikant für das Ausmass des LVMi's bei Therapiebeginn. Bereits Linhart et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Grösse des LVMi's mit dem Alter korreliert (29). Die Frauen waren bei Therapiebeginn im Median 15 Jahre älter. Dies ist auf den weniger schweren Krankheitsverlauf bei den Frauen zurückzuführen, wodurch die ERT später initialisiert worden ist. Aufgrund der Korrelation von Alter und LVMi ist heute aber ein möglichst früher ERT-Beginn anzustreben.

Zudem hatte bei den Frauen die Hypertonie einen signifikanten Einfluss auf das Ausmass des LVMi bei Therapiebeginn, darum sollte insbesondere bei den Frauen auf eine adäquate Blutdruckeinstellung, unabhängig von der ERT-Initialisierung, geachtet werden. Bereits Lombardo et. al. (58) zeigte, dass v.a. bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium eine zusätzliche, unspezifische Therapie mit Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor Blocker neben der ERT vorteilhaft ist.

Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor auf den LVMi bei Therapiebeginn war bei den Frauen der Grad und nicht allein das Vorhandensein der diastolischen Dysfunktion. Eine schwere diastolische Dysfunktion lag zwar bei keiner Frau vor, aber bei einer mittleren diastolischen Dysfunktion war der LVMi höher, als bei einer leichten diastolischen Dysfunktion. Ein früher Beginn der ERT vor Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion wirkt sich wahrscheinlich insbesondere bei den Frauen günstig auf den Krankheitsverlauf aus.

### **7.3. Stärken und Limitationen der Studie**

Diese Studie repräsentiert eine der längsten Behandlungsdauern von bis zu 15 Jahren. Es ist die erste Studie, die den Einfluss der diastolischen Dysfunktion bei Therapiebeginn auf den Verlauf der linksventrikulären Hypertrophie, sowohl bei Frauen, als auch bei Männern analysiert.

Die grösste Limitation der Studie ist die kleine Fallzahl. Dies ist aber ein allgemeines Problem bei seltenen Krankheiten. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Studie und keine randomisierte Fall-Kontroll-Studie, wodurch die Subgruppen eine gewisse Heterogenität aufweisen. Des Weiteren fand kein Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe statt, wodurch kein direkter Vergleich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf stattfinden konnte. Heute ist es aber ethisch schwierig, betroffenen Patienten die Behandlung zu verweigern. Unabhängig von der Krankheit findet in den 15 Jahren auch ein physiologischer Alterungsprozess statt, dessen Ausmass unbekannt ist.

### **7.4. Unbeantwortete Fragen**

Diese Studie zeigt, dass es sowohl bei den Patienten mit, als auch bei denen ohne diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn unter ERT zu einer Krankheitsprogression kommt. Es wäre interessant mittels CMR bei Therapiebeginn zu untersuchen, ob dies, wie bei Weidemann et. al. (71), auf eine bereits vorhandenen Fibrose bei Therapiebeginn zurückzuführen ist.

Die ERT hat das Ziel einen präventiven Effekt auf die Krankheit zu haben. Aufgrund dessen, dass die Therapie in der Schweiz erst seit 2001 verfügbar ist, wurden viele Patienten erst im fortgeschrittenen Alter behandelt. Es wäre interessant zu analysieren, wie der Langzeitverlauf der Kardiomyopathie bei Patienten ist, die die ERT in einem jüngeren Alter, vor Auftreten schwerer Symptome erhalten.

In einer Studie mit einem grösseren Patientenkollektiv sollte der hier beschriebene Verlauf überprüft werden. Die 2015 erschienene FOS-Analyse (50) umfasst erst einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.

Um einen direkten Vergleich zu haben, wäre eine Fall-Kontroll-Studie mit gleich stark betroffenen Individuen von Interesse. Dies wird aber aus ethischen Gründen kaum möglich sein.

Weitere, grössere Langzeitstudien mit Analyse von mehr kardiologischen Parametern sind erforderlich um den Effekt der ERT auf die Kardiomyopathie bei Morbus Fabry Patienten besser zu verstehen.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Steinack C, Gaspert A, Kovacs R, Nowak A. [CME. Fabry disease: rare but not to be missed]. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(14):719-29.
2. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*. 1967;276(21):1163-7.
3. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009;46(8):548-52.
4. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J*. 2000;139(6):1101-8.
5. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1995;333(5):288-93.
6. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(5):730-5.
7. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2014.
8. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40.
9. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat*. 1994;3(2):103-11.
10. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NS, et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat*. 2003;21(6):577-81.
11. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):106-11.
12. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):93-9.
13. Johnson DL, Desnick RJ. Molecular pathology of Fabry's disease. Physical and kinetic properties of alpha-galactosidase A in cultured human endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 1978;538(2):195-204.
14. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab*. 2008;95(3):163-8.
15. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(8):2812-7.
16. Brakch N, Dormond O, Bekri S, Golshayan D, Correvon M, Mazzolai L, et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2010;31(1):67-76.
17. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):184-92.

18. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-46.
19. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-60.
20. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(7):715-24.
21. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001;38(11):769-75.
22. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Wevers RA, Salvayre R, Levade T. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet.* 1996;33(8):682-8.
23. Romeo G, Migeon BR. Genetic inactivation of the alpha-galactosidase locus in carriers of Fabry's disease. *Science.* 1970;170(3954):180-1.
24. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801-7.
25. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991;324(6):395-9.
26. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417(5):449-55.
27. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, Abe T, Sato T, Nagashima K, et al. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Hum Pathol.* 1990;21(10):1067-73.
28. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A, Ikari Y, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. *Clin Genet.* 1991;39(3):233-7.
29. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228-35.
30. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol.* 1969;24(1):95-110.
31. Strotmann J, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Wanner C, Ertl G. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z Kardiol.* 2005;94(9):557-63.
32. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1088-97.
33. Seydelmann N, Wanner C, Stork S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):195-204.
34. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J.* 2005;26(12):1221-7.
35. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence

- for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151-5.
36. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(2):H610-20.
  37. Bartel T, Müller S. *Echokardiographie - Lehrbuch und Atlas*. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2007.
  38. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842-6.
  39. Putko BN, Wen K, Thompson RB, Mullen J, Shanks M, Yogasundaram H, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):179-91.
  40. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science*. 1970;167(3922):1268-9.
  41. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chim Acta*. 1981;112(2):247-51.
  42. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med*. 1973;81(2):157-71.
  43. Motabar O, Liu K, Southall N, Marugan JJ, Goldin E, Sidransky E, et al. High throughput screening for inhibitors of alpha-galactosidase. *Curr Chem Genomics*. 2010;4:67-73.
  44. Bach G, Rosenmann E, Karni A, Cohen T. Pseudodeficiency of alpha-galactosidase A. *Clin Genet*. 1982;21(1):59-64.
  45. Romeo G, D'Urso M, Pisacane A, Blum E, De Falco A, Ruffilli A. Residual activity of alpha-galactosidase A in Fabry's disease. *Biochem Genet*. 1975;13(9-10):615-28.
  46. Avila JL, Convit J, Velazquez-Avila G. Fabry's disease: normal alpha-galactosidase activity and urinary-sediment glycosphingolipid levels in two obligate heterozygotes. *Br J Dermatol*. 1973;89(2):149-57.
  47. European medicines agency - Science medicines health: Fabrazyme - agalsidase beta [Cited: 26.07.2016, Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human\\_med\\_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human_med_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)].
  48. European medicines agency - Science medicines health: Replagal - Agalsidase alfa [Cited: 26.07.2016, Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human\\_med\\_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)].
  49. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007;2(7):e598.
  50. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;3:21-7.
  51. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36.
  52. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16.



53. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94(2):153-8.
54. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):345-54.
55. Benichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):4-12.
56. Caballero L, Climent V, Hernandez-Romero D, Quintanilla MA, de la Morena G, Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. *Curr Med Chem*. 2010;17(16):1679-89.
57. Whitfield PD, Calvin J, Hogg S, O'Driscoll E, Halsall D, Burling K, et al. Monitoring enzyme replacement therapy in Fabry disease--role of urine globotriaosylceramide. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(1):21-33.
58. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(2):227-43.
59. Lombardo M, Alli C, Broccolino M, Ferrari S, Montemurro L, Zaini G, et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on the right and left ventricles in essential hypertension. *Am Heart J*. 1997;134(3):557-64.
60. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
61. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):197-202.
62. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.
63. Angermann CE, Baumgartner H, Becher H, Bocksch W, Buck T, Daniel WG, et al. *Praxis der Echokardiographie. 2., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
65. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppel S, Machann W, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97(10):1515-8.
66. Hernberg-Stahl E. Organization and technical aspects of FOS - the Fabry Outcome Survey. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
67. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:125.
68. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, Kalliokoski R, Viikari JS, Engblom E, et al. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(3):432-41.

69. Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med.* 2013;274(4):331-41.
70. Madsen CV, Bundgaard H, Rasmussen AK, Sorensen SS, Petersen JH, Kober L, et al. Echocardiographic and clinical findings in patients with Fabry disease during long-term enzyme replacement therapy: a nationwide Danish cohort study. *Scand Cardiovasc J.* 2017:1-10.
71. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524-9.

## 9. Lebenslauf

Name, Vornamen            Müller, Simone Angela  
Geschlecht:               weiblich  
Geburtsdatum:            24.06.1992  
Heimatort und Kanton     Zürich ZH

### Ausbildung:

Alle besuchten Schulen:

Primarschule (1999-2005, Primarschule Aeugst a. A.,  
Aeugst am Albis)

Mittelschule (2005-2011, Kantonsschule Wiedikon, Zürich,  
Gymnasium) Maturität der Eidgenössischen bzw.  
Schweizerischen Maturitätskommission

Alle besuchten Universitäten:

Medizinstudium (2012-, Universität Zürich, Zürich, Humanmedizin)

## 10. Erklärung

### Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs Humanmedizin eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel „Diastolische Dysfunktion bei Morbus Fabry Patienten: Verlauf der Kardiomyopathie unter Enzyzersatztherapie“ um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie in eigenen Worten verfasste Masterarbeit\* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

### Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

### Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum: 11.06.17

Name: Müller

Vorname: Simone

Unterschrift:.....

\* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.

## **11. Anhang**

### **11.1. Ethikantrag**



Kanton Zürich  
**Kantonale Ethikkommission**



**Prof. Dr. med. Erich W. Russi**  
Präsident Abteilung B

**Niklaus Herzog, lic. iur. et theol.**  
Juristischer Sekretär  
Stampfenbachstrasse 121  
Postfach  
8090 Zürich  
Telefon +41 43 259 79 70  
Fax +41 43 259 79 72  
gabriela.schlittler@kaz.zh.ch  
www.kek.zh.ch

Einschreiben  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Frau Dr. med. Albina Nowak  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

20. Juli 2015

## **Beschlussmitteilung der Kantonalen Ethikkommission Zürich**

### **Gesuch KEK-ZH-Nr. 2014-0534**

**Long-term outcome in Swiss patients with Fabry disease - 14 years of experience**

**Gesuchsteller** Dr. med. Albina Nowak, UniversitätsSpital Zürich

**Zentren** Dr. med. Albina Nowak, UniversitätsSpital Zürich

#### **I. Verfahren**

☐ ordentliches Verfahren ☒ vereinfachtes Verfahren ☐ präsidiales Verfahren

#### **II. Entscheid**

☐ **Die Bewilligung wird erteilt**

Bedeutet: Das Vorhaben gemäss bewilligtem Forschungsplan kann gestartet und im Rahmen der anwendbaren rechtlichen Bestimmungen durchgeführt werden.

Bewilligungen für **klinische Versuche der Kategorie B und C** stehen unter dem **Vorbehalt**, dass

1. allfällig durch die zuständige eidgenössische Zulassungsbehörde (Swissmedic/BAG) festgestellte Mängel keine Änderungen der von der Ethikkommission evaluierten Unterlagen erfordern, und dass
2. die Bewilligung der eidgenössischen Zulassungsbehörde (Swissmedic/BAG) vorliegt.



☒ **Die Bewilligung wird mit Auflagen erteilt für das Zentrum Zürich**

Bedeutet: Das Vorhaben gemäss bewilligtem Forschungsplan:

**kann gestartet** und im Rahmen der anwendbaren rechtlichen Bestimmungen durchgeführt werden.

Die Auflagen sind innert angemessener Frist zu erfüllen. Die revidierten Dokumente werden nach Einreichung im präsidialen Verfahren geprüft.

Folgende Auflagen müssen erfüllt werden:

- 1) Wir bitten um Einreichung des von Frau Dr. Rohrbach (lokale Prüfperson am Kinderspital) unterschriebenen Vorgehensplans vor Einschluss des ersten Patienten am Kinderspital.
- 2) Da es keine Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Kinder gibt, bitten wir um Bestätigung, dass für den elfjährigen Patienten aus dem Kinderspital die Einwilligungserklärung bereits vorliegt oder hierfür der Generalkonsent des Kinderspitals verwendet wird.

Kontaktperson: Dr. rer. nat. Sigrid Baumann

☒ **Gegenwärtig kann die Bewilligung noch nicht erteilt werden für das Zentrum Bern**

Bedeutet: Das Vorhaben kann **noch nicht** gestartet werden. Die nachfolgenden Bedingungen sind zu erfüllen. Die revidierten Dokumente werden nach Einreichung von der Ethikkommission geprüft.

Folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

Die Stellungnahme der Ethikkommission Bern ist ausstehend.

Die für die Stellungnahme erforderlichen Unterlagen wurden der Ethikkommission Bern nicht eingereicht.

☐ **Die Bewilligung wird nicht erteilt**

Bedeutet: Das Vorhaben kann in der vorliegenden Form nicht durchgeführt werden. Eine Neueinreichung ist möglich.

☐ **Auf das Gesuch wird nicht eingetreten**

Bedeutet: Die Ethikkommission ist für die Beurteilung rechtlich nicht zuständig (entweder ist eine andere Stelle für die Bewilligung zuständig, oder das Vorhaben kann ohne Bewilligung durchgeführt werden). Oder: Das Gesuch ist nicht vollständig.

☐ **Das Verfahren wird infolge Gegenstandslosigkeit abgeschrieben**

Bedeutet: Das Verfahren wird wegen Rückzugs des Gesuchs oder anderen Gründen gegenstandslos.

☐ **Das Verfahren wird sistiert**



☐ **Die Bewilligung wird entzogen**

### **III. Einteilung**

☐ **Das Vorhaben gilt als klinischer Versuch gemäss KlinV**

- ☐ Kategorie ☐ A ☐ B ☐ C
- ☐ mit Arzneimitteln
- ☐ mit Medizinprodukten
- ☐ mit Transplantatprodukten
- ☐ der Gentherapie
- ☐ mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen
- ☐ der Transplantation
- ☐ anderer klinischer Versuch gemäss 4. Kapitel KlinV
- ☐ Umkategorisierung gemäss Art. 71 Abs. 3 KlinV, Kategorie ☐ A ☐ B ☐ C
- ☐ mit Strahlenquellen

☒ **Das Vorhaben gilt als Forschungsprojekt gemäss HFV**

- ☐ Forschung mit Personen, Kategorie ☐ A ☐ B
- ☐ Umkategorisierung gemäss Art. 48 Abs. 2 HFV, Kategorie ☐ A ☐ B
- ☐ mit Strahlenquellen
- ☒ Weiterverwendung biologischen Materials und/oder gesundheitsbezogener Personendaten
- ☐ Forschung mit verstorbenen Personen
- ☐ Forschung an Embryonen und Föten einschliesslich Totgeburten

☒ **Weiterverwendung ohne vorbestehende Einwilligung (Art. 34 HFG, Art. 37-40 HFV)**

- a. Verwendungszweck  
Evaluation von Schweizer Fabry-Patienten
- b. Bezeichnung des biologischen Materials/Personendaten  
Demographische Daten, Klinische Daten aus dem Universitätsspital Zürich  
Zeitraum: 1996-2014
- c. zur Weitergabe berechtigter Personenkreis  
Die behandelnden Ärzte des Universitätsspital Zürich
- d. zur Entgegennahme berechtigter Personenkreis  
Dr. Albina Nowak





☒ **Multizentrisches Forschungsprojekt**

☒ BE ☐ NZ ☐ GE ☐ SG ☐ TI ☐ VD ☒ ZH ☐ VS ☐ TG

**IV. Begründung**

Die Ethikkommission stützt ihre Begründung auf die Unterlagen, wie sie aufgeführt sind:

☒ in der/den beiliegenden Checkliste/n unterschrieben am 29.06.2015

☐ in der /den Stellungnahme/n der Kantonalen Ethikkommission/en:

Gesuchsnummer/n der beteiligten EK: Datum:

☐ im Beschluss der Kantonalen Ethikkommission Zürich vom

☐ sowie auf

☐ Wir bitten Sie, die geänderten Unterlagen den beteiligten Ethikkommissionen zur Stellungnahme einzureichen.

☐ Wir bitten Sie, die geänderten Unterlagen den beteiligten Ethikkommissionen zur Kenntnisnahme einzureichen.

**V. Kosten**

Die Gebühren betragen CHF 300.00 (Dissertation) <sup>1</sup>.

**VI. Rechtsmittelbelehrung**

Gegen diesen Beschluss kann innert 30 Tagen, von der Mitteilung an gerechnet, beim Regierungsrat des Kantons Zürich schriftlich Rekurs eingereicht werden. Die Rekursschrift muss einen Antrag und dessen Begründung enthalten. Der angefochtene Entscheid ist beizulegen oder genau zu bezeichnen. Die angerufenen Beweismittel sind genau zu bezeichnen und soweit möglich beizulegen.

**VII. Mitteilung an den Gesuchsteller**

und in Kopie an:

- ☐ **Sponsor**
- ☐ **Swissmedic**
- ☐ **BAG**
- ☐ **beteiligte, lokale EKs (multizentrische Studien)**
- ☐ **Behörden:**
- ☐ **andere:**

<sup>1</sup> Art. 3 Gebührenreglement swissethics 2014



### VIII. Zusammensetzung der am Entscheid beteiligten Kommission

	Name, Vorname	Berufliche Stellung / Titel	m	f	am Beschluss beteiligt		
					ja	nein	
						abwesend	In Ausstand
<b>Vorsitz</b>	Russi, Erich W.	Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mitglieder</b>	Ballmer, Peter E.	Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Corti, Natascia	Oberärztin / Dr. med.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Eid, Karim	PD Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fetz, Daniel	Dr. phil. nat.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Grätz, Klaus W.	Prof. Dr. med., Dr. dent	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Honegger, Hanspeter	FMH Onkologie / Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hauser, Regula	Pflegefachfrau	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hillinger, Sven	PD Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hoff, Paul	Prof. Dr. med. Dr. phil.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Iturrizaga, Raffael	Dr. phil.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keller, Emanuela	Prof. Dr. med.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Minder, Elisabeth	Prof. Dr.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Naef, Judith	Rechtsanwältin / lic. iur.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Reinhart, Walter	Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Schlüer, Anna-Barbara	PhD, MScN	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Schönle, Eugen	Abteilungsleiter / Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Schmid Büchi, Silvia	Dr. Pflegewissenschaft	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Stocker, Hans*	Dr. phil. II	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Weber, Markus	Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Meier-Abt	Peter, Prof. Dr. med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*für Biometrie zuständiges Mitglied

Erich W. Russi

Niklaus Herzog



## **Bemerkungen**

### **Registrierungspflicht**

Nach der Erteilung der Bewilligung durch die Ethikkommission muss der Sponsor den klinischen Versuch in einem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anerkannten Primär-Register ([www.who.int](http://www.who.int)) oder im Register der Nationalen Medizinbibliothek der Vereinigten Staaten von Amerika ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) registrieren. Mit dieser Erst-Registrierung erhält der Sponsor für den klinischen Versuch eine Identifikationsnummer, die er bei der anschliessenden Zweit-Registrierung im Schweizer Register „Swiss National Clinical Trials Portal“ (SNCTP, vgl. [www.kofam.ch](http://www.kofam.ch)) angeben muss. Im Schweizer Register sind die Rubriken „Ergänzende Datenbank“ sowie „Organisationen“ auszufüllen. Die Informationen über den klinischen Versuch sind in beiden Registern öffentlich zugänglich.

Die Kantonale Ethikkommission Zürich bestätigt, dass sie nach ICH-GCP arbeitet.

### **Vorgehen zur Einreichung revidierter Dokumente**

- Revidierte Unterlagen sind der Ethikkommission digital zusammen mit der aktualisierten Checkliste zuzustellen (sowohl bereinigte als auch nicht beanstandete Dokumente sind auf der Checkliste aufzulisten).
- Die Änderungen sind in den revidierten Dokumenten zu markieren.
- Die revidierten Dokumente sind auch weiteren involvierten Zulassungsbehörden zuzustellen, sofern sie von diesen für die Bewilligung benötigt werden.

**Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission siehe Anhang 1 und Anhang 2**



## **Anhang 1**

### **Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission ab 1. Januar 2014 für klinische Versuche (KlinV)**

#### **Meldung von Sicherheits- und Schutzmassnahmen**

siehe Art. 37 KlinV:

Meldung an die EK innerhalb von 7 Tagen

Versuche mit Medizinprodukten: innerhalb von 2 Tagen

#### **Abschluss, Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs**

siehe Art. 38 KlinV:

Abschlussmeldung an die EK innerhalb von 90 Tagen

Abbruch- oder Unterbruchmeldung an die EK innerhalb von 15 Tagen

Schlussbericht an die EK: innerhalb 1 Jahres nach Abschluss/Abbruch

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln**

Siehe Art. 40 KlinV:

Falls gemäss Protokoll nicht anders vorgesehen SAE mit Todesfolge innerhalb von 7 Tagen (an lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereignisse in der CH).

#### **Verdacht auf eine unerwartete schwerwiegende Arzneimittelwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)**

Siehe Art. 41 KlinV:

SUSAR mit Todesfolge innerhalb von 7 Tagen, sonstige SUSARs innerhalb von 15 Tagen (an lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereignisse in der CH).

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten**

Siehe Art. 42 KlinV:

Bei Versuchen der Kategorie C SAE bei Verdacht auf Zusammenhang mit Prüfprodukt oder erfolgtem Eingriff innerhalb von 7 Tagen (an lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereignisse in der CH).

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) mit möglichem Zusammenhang zu untersuchter Intervention bei übrigen klinischen Versuchen**

Siehe Art. 63 KlinV:

Meldung an EK innerhalb von 15 Tagen.

#### **Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen**

Siehe Art. 43 KlinV:

1 mal jährlich Auflistung der Ereignisse weltweit (Annual Safety Report)

Mit dem jährlichen Sicherheitsbericht sind der EK auch alle Änderungen zu melden, die nicht bewilligungspflichtig sind (d.h. alle Änderungen, die gemäss Art. 29 KlinV nicht als wesentliche gelten).



## **Anhang 2**

### **Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission ab 1. Januar 2014 für Forschungsprojekte mit Ausnahme der klinischen Versuche (HFV)**

#### **Forschung mit Personen, die mit Massnahmen zur Entnahme biologischen Materials oder zur Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten ver- bunden**

Sicherheits- und Schutzmassnahmen siehe Art. 20 HFV  
Meldung an die EK innerhalb von 7 Tagen

Schwerwiegende Ereignisse siehe Art. 21 HFV  
Meldung innerhalb von 7 Tagen (an lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereig-  
nisse in der CH) und Unterbruch des Forschungsprojektes.

Abschluss und Abbruch des Forschungsprojekts siehe Art. 22 HFV  
Meldung an die EK innerhalb von 90 Tagen

#### **Weiterverwendung biologischen Materials und gesundheitsbezogener Personendaten für die Forschung**

Siehe Art. 36 HFV:  
Wechsel Projektleitung: Meldung an die EK: vorgängig

Abschluss und Abbruch des Forschungsprojekts  
Meldung an die EK innerhalb von 90 Tagen

#### **Weiterverwendung biologischen Materials und gesundheitsbezogener Personendaten für die Forschung bei fehlender Einwilligung und Informa- tion nach Artikel 34 HFG**

Siehe Art. 40 HFV:  
Änderungen der in der Bewilligung genannten Angaben  
Meldung an die EK (vorgängig)

Abschluss oder Abbruch des Forschungsprojekts  
Meldung an die EK innerhalb von 90 Tagen

#### **Forschung an verstorbenen Personen (Art. 43 HFV)**

Siehe Art. 43 HFV:  
Wechsel der Projektleitung: Meldung an die EK (vorgängig)

Bei Forschungsprojekten mit verstorbenen Personen, die künstlich beatmet werden  
Wesentliche Änderungen des Forschungsplans  
Meldung an die EK (vorgängig)

Abschluss oder Abbruch des Forschungsprojekts  
Meldung an die EK innerhalb von 90 Tagen

## Checkliste ab Januar 2014 HFV Anhang 2 Punkt 5

**Gesuchsunterlagen für die Weiterverwendung von biologischem Material oder gesundheitsbezogenen Personendaten bei fehlender Einwilligung und Information nach Artikel 34 HFG**Vorlagen für die Dokumente sind auf [www.swissethics.ch](http://www.swissethics.ch) abrufbar.

Nr.	Dokumentbezeichnung	Datum / Versionsnummer	Allfälliger Verweis auf ein anderes Dokument	KEK: Bemerkung (freilassen)
0	<b>Begleitschreiben</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechnungsadresse muss vermerkt sein</li> <li>muss vom Gesuchsteller (Projektleitung oder Sponsor) signiert sein</li> </ul>			—
1a	<b>Basisformular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>muss von der Projektleitung und falls zutreffend vom Sponsor signiert sein</li> </ul>			26.03.2015
1b	<b>Zusammenfassung des Forschungsplans (Synopsis) für KEK-Mitglieder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>in der Landessprache der prüfenden KEK</li> </ul>			—
2	<b>Vorgehensplan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>einschliesslich Gründe nach Art. 34 lit a und b HFG</li> <li>muss von der Projektleitung und falls zutreffend vom Sponsor signiert sein</li> </ul>			Version 4 10.06.2015
3	<b>Beschreibung der beabsichtigten Forschungszwecke, für welche das biologische Material oder die gesundheitsbezogenen Personendaten weiterverwendet werden</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>einschliesslich einer Darlegung, inwiefern das Interesse der Forschung gegenüber dem Interesse der betroffenen Personen überwiegt</li> </ul>			
4	<b>Bezeichnung des biologischen Materials beziehungsweise der gesundheitsbezogenen Personendaten, die weiterverwendet werden sollen</b>			
5	<b>Bezeichnung des Personenkreises, der zur Weitergabe des biologischen Materials beziehungsweise der gesundheitsbezogenen Daten berechtigt sein soll</b>			
6	<b>Bezeichnung der Personen, die zur Entgegennahme des biologischen Materials beziehungsweise der gesundheitsbezogenen Daten berechtigt sein sollen</b>			
7	<b>Bezeichnung der für den Schutz der bekanntgegebenen Daten verantwortlichen Personen</b>			
8	<b>Bezeichnung des Personenkreises, der auf das biologische Material beziehungsweise die gesundheitsbezogenen Daten zugriffsberechtigt sein soll</b>			
9	<b>Nachweis über den sicheren Umgang mit biologischem Material und Personendaten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>namentlich dessen beziehungsweise deren Aufbewahrung</li> </ul>			

Nr.	Dokumentbezeichnung	Datum / Versionsnummer	Allfälliger Verweis auf ein anderes Dokument	KEK: Bemerkung (freilassen)
10	Angaben über die Dauer der Aufbewahrung			
11a	Lebenslauf der Projektleitung und Nachweis der fachlichen Qualifikation (gemäss Art. 4 HFV) – signiert und datiert			CV Nowak CV Rohrbeck
11b	Auflistung der am Forschungsprojekt beteiligten Personen – einschliesslich ihrer Funktion und der entsprechenden fachlichen Kenntnisse			13.05.2015
12	Angaben über die vorhandene Infrastruktur am Durchführungsort			

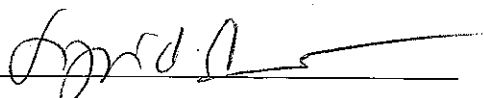
Patienteninformation  
u. Einwilligungs-  
erklärung

V 1.0

21.02.2015

# Ethikkommission

Ort/Datum:

Zürich, 23.06.2015 

Wissenschaftliches Sekretariat